

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:
«ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»
ΜΕ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΣΤΗ:
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑΣ ΣΤΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ
ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

**ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΠΕ MSc(c)**

ΑΘΗΝΑ, 2021

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ :

- Θεοδοσοπούλου Ελένη, Καθηγήτρια Χειρουργικής Νοσηλευτικής, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΕΚΠΑ
- Τσουμάκας Κωνσταντίνος, Καθηγητής Παιδιατρικής, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΕΚΠΑ
- Μαριόλης-Σαψάκος Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΕΚΠΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πλησιάζοντας προς την ολοκλήρωση ενός μοναδικού κύκλου, θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου όλους εκείνους που συνέβαλλαν ώστε αυτό το ταξίδι, παρά τις αδιαμφισβήτητες δυσκολίες και αντιξοότητες που είχε, να μετατραπεί σε μια υπέροχη εμπειρία που στο τέλος της με αφήνει πλουσιότερη σε γνώσεις, συναισθήματα, βιώματα και φίλους.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Θεό που μου έδωσε απλόχερα κουράγιο και δύναμη να πορευθώ στις απαιτήσεις και στις δυσκολίες αυτού του εγχειρήματος και έστειλε ανθρώπους δίπλα μου να με κατανοούν, να με νιώθουν και να με στηρίζουν.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στην Καθηγήτριά μου Ελένη Θεοδοσοπούλου για την καθοδήγηση και τις ευκαιρίες που μου πρόσφερε.

Ένα μεγάλο ευαχριστώ στους γονείς μου και τα αδέρφια μου, που παρά τη μεγάλη απόσταση έδειχναν κατανόηση και με στήριζαν κάθε στιγμή.

Τέλος, θα ήθελα να αναφερθώ στους φίλους μου, παλιούς και νέους που απέκτησα, οι οποίοι ήταν δίπλα μου, παροτρύνοντας με να συνεχίσω και να ανταπεξέρχομαι στις δυσκολίες:

Νικολέττα, Εύα, Μιχαέλα, Αφροδίτη και Μάκη νιώθω ευγνώμων για τη στήριξη και τις στιγμές που περάσαμε μαζί!

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:

«ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»

ΜΕ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΣΤΗ

«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑΣ ΣΤΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ
ΜΑΣΤΟΥ**

ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΠΕ MSc(c)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η νεοπλασματική νόσος του μαστού αποτελεί τον πιο συχνό καρκίνο που απαντάται στο γυναικείο πληθυσμό. Η βασική αντιμετώπιση του περιλαμβάνει τη χειρουργική εκτομή, την ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία. Τα τελευταία χρόνια έχει προστεθεί μία νέα μέθοδος, αυτή της υπερθερμίας (ΥΘ), της θέρμανσης δηλαδή των όγκων στους 40-45°C. Η ΥΘ είναι γνωστό ότι προκαλεί ακτινο- και χημειο-ευαισθητοποίηση των όγκων.

ΣΚΟΠΟΣ: Η διερεύνηση του ρόλου της ΥΘ σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, η μελέτη και καταγραφή των παραγόντων που συμβάλλουν στην πιο αποδοτική εφαρμογή της για καλύτερη κλινική έκβαση του όγκου και η διερεύνηση πιθανών επιπτώσεων.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων: PubMed, Cochrane Library, Ingenta Connect, CINAHL και Scopus χρησιμοποιώντας συναφείς όρους ως λέξεις-κλειδιά, για τα έτη 2009-2020.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά περιλαμβάνονται 24 άρθρα. Από την ανάλυση των επιμέρους μελετών προκύπτει αύξηση των ποσοστών κλινικής απόκρισης και τοπικού ελέγχου του όγκου, μεγαλύτερη διάρκεια του τοπικού ελέγχου και της συνολικής επιβίωσης και εμφάνιση θερμικής τοξικότητας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ο συνδυασμός εφαρμογής ΥΘ με τις βασικές θεραπευτικές αγωγές επιφέρει καλύτερα κλινικά αποτελέσματα στους ασθενείς με νεοπλασματική νόσο του μαστού. Συγχρόνως, προκύπτει ότι η θερμοκρασία και η θερμική δόση που εφαρμόζονται κατά τη θεραπεία, επηρεάζουν σημαντικά την κλινική έκβαση, τον τοπικό έλεγχο, τη συνολική επιβίωση και την τοξικότητα λόγω ΥΘ. Ωστόσο, οι σημαντικοί περιορισμοί δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες στο μέλλον.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: breast neoplasm, breast cancer, hyperthermia, fever.

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

DEPARTMENT OF NURSING

PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES:

«ADVANCED CLINICAL NURSING»

SPECIALIZING IN

«SURGICAL NURSING»

THE ROLE OF HYPERTHERMIA IN BREAST CANCER

KONTOGIANNI CHRYSOULA

REGISTERED NURSE MSc(c)

ABSTRACT

INTRODUCTION: Neoplastic breast disease is the most common cancer found in the female population. Its main treatment includes surgical resection, radiotherapy and chemotherapy. In recent years, a new method has been added, that of hyperthermia therapy (HT): the heating of tumors to 40-45°C. HT is a known radiotherapy and chemotherapy sensitizer of tumors.

PURPOSE: The investigation of the role of HT in breast cancer patients, the study and recording of the factors that contribute to its most efficient application for a better clinical outcome and the investigation of possible adverse events.

METHODS: This systematic review is based on a search in the PubMed, Cochrane Library, Ingenta Connect, CINAHL and Scopus databases, using relevant terms as keywords, for 2009-2020.

RESULTS: In total 24 articles are included. The analysis of the individual studies shows an increase in the rates of clinical response and local control of the tumor, longer duration of local control and overall survival and the appearance of thermal toxicity.

CONCLUSIONS: The combined treatment of HT with the standard treatments induces better clinical results in patients with breast cancer. At the same time, it seems that the temperature and heat dose applied during treatment, have significant influence on clinical outcome, local control, overall survival and toxicity due to HT. However, significant limitations do not allow safe conclusions to be drawn and further studies are needed to be held in the future.

KEYWORDS: breast neoplasm, breast cancer, hyperthermia, fever.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	7
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΜΑΣΤΟΣ.....	15
1.1 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ.....	15
1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	16
1.3 ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΞΕΤΑΣΗΣ-ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ.....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	21
2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	21
2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	22
2.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	24
2.4 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	25
2.5 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ.....	26
2.6 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ.....	27
2.7 ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	28
2.8 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	29
2.9 ΘΕΡΑΠΕΙΑ	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ.....	34
3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	34
3.2 ΤΟΠΙΚΗ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ.....	36
3.3 ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΗ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ.....	39
3.4 ΟΛΟΣΩΜΑΤΙΚΗ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ.....	40
3.5 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑΣ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	42
3.6 ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	44

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	47
4.1 ΣΚΟΠΟΣ.....	47
4.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	47
4.3 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ.....	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	78
6.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΝΟΣΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑΣ	79
6.2 ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑΣ	85
6.3 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	88
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	90
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	93

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΟΠ: Ομάδα Παρέμβασης

ΟΕ: Ομάδα Ελέγχου

AJCC: American Joint Committee on Cancer

NCI: National Cancer Institute

Χ/Ο: Χειρουργείο

ΑΚΤΘ: Ακτινοθεραπεία

ΧΜΘ: Χημειοθεραπεία

ΥΘ: Υπερθερμία (HT)

ΚΜ: Καρκίνος Μαστού

ΜΚΜ: Μεταστατικός Καρκίνος Μαστού

ΤΥΚΜ: Τοπικά Υποτροπιάζον Καρκίνος Μαστού (LRBC)

re-RT: re-irradiation (εκ νέου ακτινοθεραπεία)

ΗΜ: Ηπατική Μετάσταση

TSD: Thermal Skin Damage (Θερμική Βλάβη Δέρματος)

LTLD: Low Temperature Liposomal Doxorubicin

wIRA: water-filtered infrared-A

ΑΤ: Αξονική Τομογραφία (CT)

ΜΤ: Μαγνητική Τομογραφία (MRI)

Μ.Ο: Μέσος Όρος

HDR BT: High-Dose Rate Brachytherapy (υψηλού ρυθμού δόση βραχυθεραπείας)

BCT: Breast Conservative Therapy (Θεραπεία Συντήρησης Μαστού)

CR: Complete Response (Ολική Απόκριση όγκου)

PR: Partial Response (Μερική Απόκριση όγκου)

PD: Progressive Disease (Προοδευτική Νόσος)

SD: Stable Disease (Σταθερή Νόσος)

LC: Local Control (Τοπικός Έλεγχος)

OS: Overall Survival (Συνολική Επιβίωση)

ESHO: European Society for Hyperthermic Oncology

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεοπλασματική νόσος του μαστού είναι ο πιο συχνά εμφανιζόμενος καρκίνος στις γυναίκες και προσβάλλει εκατομμύρια σε όλο τον κόσμο, με βάση τα στοιχεία του ΠΟΥ¹. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, όπου 1 στις 8 γυναίκες διαγιγνώσκεται με καρκίνο μαστού (περίπου το 12%), αναμένονταν το 2020 276.480 νέες περιπτώσεις αλλά και 42.170 θάνατοι εξαιτίας της νόσου. Βέβαια, όσον αφορά τον ανδρικό πληθυσμό, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια ζωής ενός άνδρα είναι περίπου 1 στους 883, ενώ περίπου 2.620 νέες περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου του μαστού αναμένεται να διαγνωστούν στους άνδρες το 2020. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού είναι το φύλο (να είναι γυναίκα) και η ηλικία (αύξηση της ηλικίας). Περίπου 5-10% των νεοπλασιών του μαστού μπορεί να συνδεθεί με γνωστές γονιδιακές μεταλλάξεις που κληρονομούνται από τη μητέρα ή τον πατέρα κάποιου, με πιο κοινές τις μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2. Ωστόσο, το μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού εμφανίζονται σε γυναίκες που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό της νεοπλασματικής νόσου. Αυτό συμβαίνει λόγω γενετικών μεταλλάξεων, που πραγματοποιούνται ως αποτέλεσμα της διαδικασίας γήρανσης και της ζωής γενικά, παρά λόγω των κληρονομικών μεταλλάξεων¹.

Τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις ΗΠΑ άρχισαν να μειώνονται το 2000, ενώ είχαν παρουσιάσει αύξηση τις δύο προηγούμενες δεκαετίες. Μάλιστα, μειώθηκαν κατά 7% μόνο από το 2002 έως το 2003. Μια θεωρία είναι ότι αυτή η μείωση οφειλόταν εν μέρει στη μειωμένη χρήση της θεραπείας υποκατάστασης ορμονών (HRT – Hormone Replacement Therapy) από τις γυναίκες μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων μιας μεγάλης μελέτης. Τα τελευταία χρόνια, τα ποσοστά συχνότητας αυξήθηκαν ελαφρά κατά 0.3% ετησίως. Παρ' όλο που υπάρχει μείωση της θνητότητας απ' το 1990 και μετά, παραμένει η πρώτη αιτία θανάτου στις γυναίκες με καρκίνο παγκοσμίως. Το συνολικό ποσοστό θανάτου από καρκίνο του μαστού μειώθηκε κατά 1.3% ετησίως από το 2013 έως το 2017. Αυτές οι μειώσεις πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα της προόδου των θεραπειών και της έγκαιρης ανίχνευσης μέσω διαλογής (screening)¹.

Τα τελευταία χρόνια, υπήρξε μια έκρηξη εξελισσόμενων θεραπειών κατά του καρκίνου του μαστού, φέρνοντας νέα ελπίδα και ενθουσιασμό. Αντί για μόνο μία ή δύο επιλογές, σήμερα υπάρχει μια ποικιλία επιλογών θεραπείας που καταπολεμούν το σύνθετο μείγμα κυττάρων σε κάθε μεμονωμένη νεοπλασία. Οι βασικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση της νεοπλασματικής νόσου είναι η χειρουργική θεραπεία, οι ακτινοβολίες και η χημειοθεραπεία². Πιο πρόσφατες μέθοδοι είναι η βιολογική θεραπεία και η ορμονοθεραπεία. Βέβαια, η αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο απαιτεί συχνά συνδυασμό θεραπευτικών μεθόδων. Η συστηματική θεραπεία του καρκίνου περιλαμβάνει

τη χημειοθεραπεία, την ορμονοθεραπεία, την ανοσοθεραπεία και τις νεότερες θεραπευτικές μεθόδους.

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός, ότι με βάση τα νεότερα δεδομένα, έρχεται να προστεθεί μία νέα μέθοδος στην αντιμετώπιση του καρκίνου, η οποία βασίζεται στη χρήση αυξημένης θερμοκρασίας. Μάλιστα, γραπτές εκθέσεις σχετικά με αυτή στη θεραπεία του καρκίνου, υπάρχουν εδώ και πολλούς αιώνες. Πιθανότατα, η παλαιότερη έκθεση εντοπίζεται στον Αιγυπτιακό χειρουργικό πάπυρο Edwin Smith, ο οποίος χρονολογείται γύρω στα 2500-3000 π.Χ. Χαρακτηριστική είναι και η φράση του αρχαίου Έλληνα ιατρού και φιλόσοφου, Παρμενίδη από την Ελέα: «Δώσε μου τη δύναμη να αναπτύξω έναν πυρετό και θα θεραπεύσω όλες τις ασθένειες». Όμως, και ο ίδιος ο Ιπποκράτης αναφέρει σε ένα από τα αποφθέγματά του, ότι ο καρκίνος αντιμετωπίζεται είτε με εγχείρηση είτε με καυτηριασμό^{2,3}.

Με τον όρο υπερθερμία, εννοούμε έναν τύπο θεραπείας, στον οποίο οι ιστοί του σώματος εκτίθενται σε αυξημένη θερμοκρασία (40°C – 45°C). Η υπερθερμία ενδείκνυται για πάρα πολλούς τύπους καρκίνου, όπως καρκίνου του ήπατος, του μαστού, του παγκρέατος, του εντέρου, του πνεύμονα, του τραχήλου της μήτρας, της μήτρας (ενδομήτριου), των ωοθηκών, του προστατικού αδένα, του λάρυγγα, των όρχεων, του στομάχου, των οστών, του θυρεοειδούς, του οισοφάγου. Επίσης, χρησιμοποιείται σε κακοήθες μελάνωμα, σε λεμφώματα, αλλά και σε όγκους της ουροδόχου κύστεως και όγκους του εγκεφάλου, στους οποίους τα αποτελέσματα είναι θεαματικά. Για την εφαρμογή της μεθόδου χρησιμοποιείται μη ιονίζουσα ακτινοβολία και συγκεκριμένα, μικροκύματα, ραδιοκύματα, υπέρηχοι και ηλεκτρομαγνητικά κύματα^{2,4}.

Η υπερθερμία διακρίνεται σε τοπική ή περιοχική, περιφερειακή και ολοσωματική, και χρησιμοποιείται για την αύξηση της θερμοκρασίας του όγκου ή ολόκληρου του σώματος, επί υπάρξεως μεταστατικού καρκίνου. Σε κάθε περίπτωση, η αποτελεσματικότητα της μεθόδου σχετίζεται με τη θερμοκρασία που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τη χρονική διάρκεια έκθεσης και τα χαρακτηριστικά των κυττάρων και των ιστών που πρόκειται να εκτεθούν⁴.

Μια πολύ σημαντική δράση της υπερθερμίας (43-45°C), είναι η αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και η απόπτωση των νεοπλασματικών κυττάρων. Επίσης, η υπερθερμία συνδυάζεται και έχει συνεργική δράση τόσο με τη χημειοθεραπεία, όσο και με την ακτινοβολία, αυξάνοντας σημαντικά τα θεραπευτικά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, η υπερθερμία διευρύνει τα αιμοφόρα αγγεία και έτσι, δίνει τη δυνατότητα στη χημειοθεραπεία, να διεισδύσει πιο αποτελεσματικά μέσα στον όγκο. Ακόμη, η υπερθερμία αυξάνει τα επίπεδα του οξυγόνου στο εσωτερικό του όγκου. Αυτό ενέχει καθοριστικό ρόλο, διότι το οξυγόνο είναι κρίσιμης σημασίας για την εύρυθμη λειτουργία της ακτινο- και χημειοθεραπείας μέσα σε ένα κύτταρο. Επίσης, άλλες σημαντικές δράσεις της υπερθερμίας, είναι η ενίσχυση της βλάβης του DNA που προκαλείται στο καρκινικό κύτταρο από τη χημειο- και ακτινοθεραπεία, η

αναστολή των ενζύμων, τα οποία φυσιολογικά λειτουργούν ως μηχανισμοί επιδιόρθωσης των βλαβών-μεταλλάξεων του DNA, αλλά και η βελτίωση και ενίσχυση της φυσικής ανοσίας και της ανοσοθεραπείας ενάντια στον καρκίνο^{5,6}. Συνεπώς, οι θερμαινόμενοι όγκοι (υπό εφαρμογή υπερθερμίας) υφίστανται μια σειρά από αλλαγές που επιταχύνουν την απόπτωση του όγκου.

Σήμερα, η υπερθερμία θεωρείται πλέον ο τέταρτος πυλώνας στην αντιμετώπιση του καρκίνου, πλάι στη χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία και τη χειρουργική επέμβαση. Είναι σημαντικό να αναφερθεί, ότι παγκοσμίως λειτουργούν περισσότερες από 3000 μονάδες υπερθερμίας. Η πειραματική κλινική εφαρμογή της υπερθερμίας στην Ελλάδα ξεκίνησε από το 1987 με τη συνεργασία του Αρεταιείου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου με το τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του ΕΜΠ. Τα τελευταία χρόνια, εφαρμόζεται σε ιδιωτικά κέντρα στην Αθήνα και τη Θεσσαλονίκη, ενώ το νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ της Θεσσαλονίκης έχει εκδηλώσει ενδιαφέρον για την αγορά μηχανήματος εφαρμογής υπερθερμίας. Επίσης, στο νοσοκομείο Αττικό, εφαρμόζεται επιφανειακή (βάθους έως 4cm) και ενδοκοιλιακή (στην ορθοπρωκτική περιοχή) υπερθερμία³.

Αξίζει να επισημανθεί, ότι σύμφωνα με ομόφωνη απόφαση του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας της Ελλάδος (ΚΕΣΥ), στις 6/9/2011, η μέθοδος της υπερθερμίας αναγνωρίστηκε ως ιατρική πράξη, εντάχθηκε στην ειδικότητα της Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας και σημειώθηκε ότι δρα μέσω υπερθέρμανσης των νοσούντων ιστών (δηλαδή χωρίς να εκπέμπεται ιονίζουσα βλαβερή ακτινοβολία). Επίσης, το ΚΕΣΥ τιμολόγησε την θεραπευτική πράξη της υπερθερμίας ανά συνεδρία για τη συνταγογράφηση της στα ασφαλιστικά ταμεία και την οικονομική κάλυψή της από αυτά, με Φ.Ε.Κ. που δημοσιεύθηκε στις 31/09/2012³.

Με την πάροδο των χρόνων, αναφορικά με τη νεοπλασματική νόσο του μαστού, έχει πραγματοποιηθεί πληθώρα κλινικών μελετών, στις οποίες εφαρμόζεται η υπερθερμία σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία ή/και τη χημειοθεραπεία και τα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι αξιοσημείωτα, κυρίως ως προς τη συνολική επιβίωση, την πενταετή επιβίωση, τις πιθανές επόμενες υποτροπές και την ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο του μαστού^{7,8}.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:

Ο ΜΑΣΤΟΣ

1.1 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ

Οι μαστοί (ή μαζικοί αδένες) είναι ανατομικά όργανα που βρίσκονται στην πρόσθια επιφάνεια του θώρακα, μέσα στον υποδόριο ιστό πάνω από το μείζονα και ελάσσονα θωρακικό μυ. Αποτελούν αποδέκτη της ορμονικής έκφρασης ολόκληρου του ενδοκρινικού συστήματος της γυναίκας – είναι επικουρικοί αδένες της αναπαραγωγής – ,ενώ είναι στοιχειώδεις και ανενεργοί στους άνδρες, αποτελούμενοι μόνο από λίγους μικρούς πόρους ή επιθηλιακές χορδές⁹. Οι μαζικοί αδένες στην ενήλικη γυναίκα εκτείνονται από το επίπεδο της δεύτερης ή τρίτης μέχρι την έκτη ή έβδομη πλευρά, από το χείλος του στέρνου μέχρι την πρόσθια μασχालιαία γραμμή¹⁰. Στη μεγαλύτερη προπέτεια του μαστού βρίσκεται η θηλή, περιβαλλόμενη από μια κυκλωτή έγχρωμη περιοχή του δέρματος, τη θηλέα άλω⁹. Η κυριότερη προσεκβολή του είναι η «ουρά» του μαστού (ουρά του Spence), η οποία εκτείνεται προς τη μασχάλη και είναι συνήθως παχύτερη σε σχέση με τα άλλα μέρη του μαστού, οπότε συχνά μπορεί να εκληφθεί ως όγκος. Αυτό το άνω έξω τεταρτημόριο περιέχει το μεγαλύτερο όγκο μαζικού ιστού και αποτελεί συχνή θέση ανάπτυξης μιας νεοπλασίας¹⁰.

Ο φυσιολογικός μαστός αποτελείται από αδενικό ιστό, πόρους, υποστηρικτικό μυϊκό ιστό, λίπος, αιμοφόρα αγγεία, νεύρα και λεμφαγγεία. Ο αδενικός ιστός αποτελείται από 15-20 λοβούς, καθένας εκ των οποίων παροχετεύει σ' έναν ξεχωριστό εκφορητικό γαλακτοφόρο πόρο που καταλήγει στη θηλή. Ο κάθε πόρος διατείνεται καθώς εισέρχεται στη βάση της θηλής, σχηματίζοντας το γαλακτοφόρο κόλπο, που χρησιμεύει ως χώρος αποθήκευσης του γάλακτος κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Ο συνδετικός ιστός του μαζικού αδένος περιλαμβάνει τους συνδέσμους του Cooper, που συμφύονται με τις εξωτερικές στιβάδες της επιπολής περιτονίας και χρησιμεύουν ως κρεμαστήριες δομές¹⁰. Ο λιπώδης ιστός συμπληρώνει τη δομή των μαστών και καθορίζει το μέγεθός τους – για το μέσο μαστό ισχύει διάμετρος 10-12cm και κεντρικά πάχος 5-7cm^{11,12}.

Η αρτηριακή παροχή του μαστού γίνεται από την έσω μαστική αρτηρία (κλάδος της υποκλείδιου αρτηρίας), την πλάγια θωρακική και την ακρομοθωρακική αρτηρία (κλάδοι της μασχालιαίας αρτηρίας) και από τις οπίσθιες μεσοπλευρίες αρτηρίες (κλάδοι της θωρακικής αορτής). Η δε φλεβική παροχέτευση γίνεται κυρίως προς τη μασχालιαία φλέβα, αλλά και προς την έσω θωρακική φλέβα. Η νεύρωση του μαστού προέρχεται από τους πρόσθιους και τους πλάγιους νευρικούς κλάδους των τέταρτων – έκτων

μεσοπλευρίων νεύρων, οι οποίοι μεταφέρουν αισθητικές ίνες από το δέρμα του μαστού και συμπαθητικές ίνες προς τα αιμοφόρα αγγεία στους μαστούς και στις λείες μυϊκές ίνες του υπερκείμενου δέρματος και της θηλής⁹.

Η λεμφική παροχέτευση του μαστού, που είναι σημαντική εξαιτίας του ρόλου της στη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων, πραγματοποιείται μέσω δύο λεμφικών πλεγμάτων: το επιφανειακό – υποεπιθηλιακό (περιοχή θηλής – άλως, δέρμα), το οποίο αναστομώνεται με το εν τω βάθει. Η λέμφος του εν τω βάθει υποδόριου πλέγματος όπως και των ενδομαστικών λεμφαγγείων ρέει προς τους μασχάλιους λεμφαδένες (κατά 75%) και τους έσω μαστικούς (κατά 20%). Έτσι, τοπογραφικά η πορεία της λέμφου μέσω των λεμφαγγείων είναι στους υπερκλειδίους, στους κορυφαίους, στους μασχάλιους, στους έσω μαστικούς λεμφαδένες και αναστόμωση στον ετερόπλευρο μαστό. Τέλος, χειρουργικά η ομάδα των μασχάλιων λεμφαδένων διαφοροποιείται κατά επίπεδα

- επίπεδο I: λεμφαδένες της μασχάλης (έξω από το έξω χείλος του ελάσσονος θωρακικού μυός)
- επίπεδο II: λεμφαδένες της μασχάλιας φλέβας (κάτω από τον ελάσσονα θωρακικό μυ) και λεμφαδένες Rotter (ανάμεσα από το μείζονα και ελάσσονα θωρακικό μυ)
- επίπεδο III: κορυφαίοι λεμφαδένες (έσωθεν του έσω χείλους του ελάσσονος θωρακικού μυός)¹².

1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Στη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας ο μαστός υφίσταται αρκετές φυσικές μεταβολές, ως αποτέλεσμα της επίδρασης των εξής παραγόντων: ανάπτυξη και γήρανση, εμμηνορυσιακός κύκλος και κύηση.

Πιο αναλυτικά, η ανάπτυξη του μαστού αρχίζει κατά την 5^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής προερχόμενος από το εξώδερμα. Κατά τη γέννηση, αποτελείται από ένα σύστημα διακλαδιζόμενων πόρων που καταλήγει στην ήδη σχηματισμένη θηλή, ενώ η περιοχή του μαζικού αδένου δεν έχει αναπτυχθεί ακόμη. Μετά τη γέννηση, εκτός από τις πρώτες μέρες που εμφανίζεται μια μικρή εκροή γαλακτώδους υγρού λόγω ερεθισμού απ' τις ορμόνες της μητέρας, ο μαζικός αδένος παραμένει σε κατάσταση αδράνειας καθ' όλη την παιδική ηλικία. Σε αυτή τη φάση αποτελείται από ένα επιθηλιακό τμήμα μικρών πόρων, που καταλήγουν μέσα σε ένα ινώδες στρώμα¹³.

Λίγο πριν την εφηβεία, παρατηρείται προβολή τόσο της θηλής όσο και του μαστού, που ονομάζεται θηλαρχή, και το μέγεθος της θηλαίας άλω αυξάνεται. Κατά την εφηβεία, συνήθως μεταξύ 10 και 15 ετών, η θηλαία άλω μεγεθύνεται ακόμη περισσότερο και αποκτά τη σκουρόχρωμη χροιά της. Πίσω από τη θηλαία άλω αρχίζει να σχηματίζεται μια διακριτή δισκοειδής μάζα από αδενικό ιστό, που θα αναπτυχθεί τα επόμενα χρόνια για να δημιουργήσει τον προβάλλοντα μαστό της ενήλικης γυναίκας. Όσο το στήθος μεγαλώνει, οι

αρχικοί πόροι αναπτύσσονται, διακλαδώνονται και σχηματίζουν το σύστημα του μαζικού αδένου^{10,13}.

Με την έναρξη της εμμήνου ρύσεως, οι μαστοί είναι επαρκώς αναπτυγμένοι και υπάρχει προβολή της θηλαίας άλω και της θηλής στην κορυφή του μαστού, σχηματίζοντας έτσι ένα δεύτερο έπαρμα. Μετά την αύξηση της θηλακιοτρόπου (FSH) και της ωχρινοτρόπου (LH) ορμόνης, η παραγωγή οιστρογόνων οδηγεί σε ανάπτυξη των πόρων του μαζικού αδένου και αύξηση του συνδετικού ιστού και της αιμάτωσης, ενώ η ανάπτυξη των λοβίων ολοκληρώνεται πολύ αργότερα, με ερέθισμα την αυξημένη παραγωγή προγεστερόνης, όταν αρχίσουν οι κανονικοί ωορηκτικοί κύκλοι. Συνεπώς, ένα με δύο χρόνια αργότερα, όταν οι μαστοί έχουν ωριμάσει, μόνο η θηλή προβάλλει προς τα εμπρός, ενώ η θηλαία άλω έχει επιστρέψει στο γενικό περίγραμμα του μαστού. Η κύρια φυσιολογική αλλαγή των μαστών που σχετίζεται με τον εμμηνορρυσιακό κύκλο είναι η διόγκωσή τους, που παρατηρείται 3-5 ημέρες πριν την έμμηνο ρύση. Η μεταβολή αυτή συνίσταται σε αύξηση του μεγέθους, της πυκνότητας και της οζώδους σύστασης των μαστών¹³.

Η σύσταση, η πυκνότητα και η υφή του μαστού εξαρτώνται από αρκετούς παράγοντες. Ο σημαντικότερος είναι η περιεκτικότητά του σε λιπώδη ιστό, και επειδή ο μαζικός αδένος αποτελείται κυρίως από αυτόν, οι υπέρβαρες γυναίκες έχουν μεγαλύτερους μαστούς. Επίσης, η κύηση και ο θηλασμός τροποποιούν τα χαρακτηριστικά των μαστών, αφού συχνά οι γυναίκες που έχουν θηλάσει έχουν μαλακότερους και λιγότερο οζώδους υφής μαστούς¹⁰.

Μετά την εμμηνοπάυση, το μέγεθος των μαστών μικραίνει και η σύστασή τους καθίσταται λιγότερο πυκνή. Με την πάροδο της ηλικίας, ο ελαστικός συνδετικός ιστός που περιέχεται στο μαστό μειώνεται¹⁰.

Κατά την εγκυμοσύνη, οι μαστοί διογκώνονται και αποκτούν περισσότερο σκληρή σύσταση. Η θηλαία άλω σκουραίνει και η θηλής καθίστανται πιο σκληρές και ευμεγέθεις. Φθάνοντας στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, μπορεί να παρατηρηθεί μία κιτρινωπή λεπτόρρευση έκκριση, το πρωτόγαλα. Μετά τον τοκετό, αν η μητέρα αρχίσει το θηλασμό εντός 24 ωρών, σταματά η έκκριση του πρωτογάλακτος και αρχίζει η έκκριση του κανονικού μητρικού γάλακτος. Μετά τη διακοπή του θηλασμού, η γαλακτοφορία συνεχίζεται για μικρό χρονικό διάστημα. Ο νευροενδοκρινικός έλεγχος των μαστών περιγράφεται ως εξής: Ο θηλασμός του βρέφους δημιουργεί νευρικά ερεθίσματα που μεταδίδονται στον υποθάλαμο. Ο υποθάλαμος διεγείρει την έκκριση προλακτίνης από την πρόσθια υπόφυση. Αυτή δρα στον αδενικό ιστό του μαστού προκαλώντας την παραγωγή γάλακτος. Επίσης, ο υποθάλαμος διεγείρει την οπίσθια υπόφυση να παράγει ωκυτοκίνη, η οποία με τη σειρά της επιδρά στα μυϊκά κύτταρα που περιβάλλουν τον αδενικό ιστό προκειμένου να συσπασθούν και να προωθήσουν το γάλα στο εκφορητικό σύστημα¹⁰.

1.3 ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΞΕΤΑΣΗΣ – ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Οι μέθοδοι εξέτασης του μαστού είναι: η κλινική εξέταση, η αυτοεξέταση, ο γενετικός έλεγχος και οι απεικονιστικές εξετάσεις.

Η κλινική εξέταση πραγματοποιείται από τον ιατρό την 5^η – 10^η ημέρα της περιόδου και περιλαμβάνει την επισκόπηση και την ψηλάφηση. Για την τοπογραφική περιγραφή των αλλοιώσεων ο μαστός διακρίνεται στη θηλαία περιοχή και σε 4 τεταρτημόρια που είναι το άνω έξω, το κάτω έξω, το άνω έσω και το κάτω έσω.

Αρχικά, η επισκόπηση γίνεται σε τρεις ειδικές θέσεις:

- όρθια θέση με τα χέρια κρεμάμενα
- άνω άκρα σε ανάταση
- άνω άκρα να συλλαμβάνουν τη μέση (επί των λαγονίων οστών) με εντολή σύσφιξης της περιοχής.

Σε αυτές τις θέσεις εξετάζεται η συμμετρία, η ομαλότητα της περιμέτρου και τυχόν αλλοιώσεις του δέρματος, όπως εισολκή, παθολογικό επίφλεβο, εξελκώσεις, οίδημα σαν φλοιός πορτοκαλιού. Ακολουθεί η επισκόπηση της θηλής και της θηλαίας άλω και αναζητείται η ύπαρξη εισολκής, εκζέματος, διαβρώσεων, παρεκκλίσεων από τον άξονα, εκκρίματος. Πιο συγκεκριμένα, με τα άκρα στην ανάταση και τη σύσφιξη της μέσης, σε περίπτωση ύπαρξης όγκου καθηλωμένου στο μείζονα θωρακικό μυ, διαπιστώνεται ο πάσχων μαστός να ανέρχεται σε ψηλότερη θέση από το φυσιολογικό και ίσως να εμφανίζεται εισολκή του υπερκείμενου δέρματος¹⁴.

Στη συνέχεια, η ψηλάφηση πρέπει να γίνεται με τα δάκτυλα του εξετάζοντα σε επαφή, ώστε να μη διαφύγουν μικρές αλλοιώσεις, καθώς επίσης και ακολουθώντας ωρολογιακή φορά για να εξετασθούν όλες οι ανατομικές περιοχές. Με την ψηλάφηση αναζητούνται η παρουσία όγκων, οιδήματος, ευαισθησίας, πόνου, διαφοράς θερμοκρασίας και παθολογικών λεμφαδένων¹⁵. Σε περίπτωση που ψηλαφηθεί κάποια μάζα, θα πρέπει να περιγραφούν τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

1. το μέγεθός της σε εκατοστά και η θέση της
2. το σχήμα της
3. τα όρια και το περίγραμμά της (σαφώς ορισμένα, όπως μιας κύστης ή ασαφή, όπως ενός καρκινώματος)
4. η σύσταση, αναφορικά με τη «σκληρότητά» της (μια κύστη έχει ελαστικότερη αίσθηση, ενώ ένα καρκίνωμα είναι σκληρό σαν πέτρα)
5. η κινητικότητά της (οι καλοήθεις όγκοι και οι κύστεις είναι ελεύθερα κινητές δομές, ενώ τα καρκινώματα είναι καθηλωμένα)¹⁵.

Ωστόσο, οφείλει να ληφθεί υπ' όψιν ότι ο μαστός κάθε γυναίκας έχει διαφορετική αρχιτεκτονική διαμόρφωση με αποτέλεσμα σε αρκετές γυναίκες να ψηλαφίζονται οζίδια που δεν παριστούν παθολογικές αλλοιώσεις. Επίσης, είναι σημαντικό να τονισθεί ότι στην ψηλάφηση του μαστού περιλαμβάνεται και η εξέταση της μασχάλης, στην οποία θα ελεγχθεί η παρουσία ψηλαφητών

λεμφαδένων, το μέγεθός τους, εάν είναι κινητοί, επώδυνοι και αν συμφύονται μεταξύ τους ή με τους γύρω ιστούς. Παρομοίως εξετάζονται αμφότεροι οι υπερκλειδίοι και υποκλειδίοι λεμφαδένες¹⁶.

Όσον αφορά την αυτοεξέταση των μαστών, γίνεται από την ίδια τη γυναίκα μηνιαίως, συνήθως 2-3 ημέρες ως μια εβδομάδα μετά το τέλος της εμμήνου ρύσεως, αρχίζοντας από την ηλικία των 20 ετών. Είναι σημαντικό κάθε γυναίκα να γνωρίζει τη φυσιολογική δομή των μαστών της, καθώς και τις αλλαγές που συμβαίνουν σε αυτούς κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Στις γυναίκες που παίρνουν αντισυλληπτικά από το στόμα συστήνεται να πραγματοποιούν την αυτοεξέταση των μαστών τους κάθε μήνα την ημέρα που ξεκινούν το νέο κουτί των δισκίων τους, ενώ οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συστήνεται να επιλέξουν μια συγκεκριμένη ημέρα του μήνα και να επαναλαμβάνουν σταθερά την ίδια ημέρα κάθε μήνα¹⁵.

Η αυτοεξέταση πρέπει να αρχίζει με την επισκόπηση μπροστά από καθρέπτη με τα χέρια σε επαφή στο σώμα, αλλά και στην ανάταση. Ακολουθεί η ψηλάφηση των μαστών σε όρθια και κατακεκλιμένη θέση ακολουθώντας και πάλι ωρολογιακή φορά, ώστε να μη διαφύγουν ανατομικές περιοχές, και η ψηλάφηση των θηλών. Η εξοικείωση της γυναίκας καθιστά ευχερέστερη την αναγνώριση τυχόν αλλαγών του μαστού από μήνα σε μήνα. Σε περίπτωση που ανακαλύψει κάτι ασύνηθες, όπως ογκίδιο, έκκριμα από τη θηλή ή εισολκή του δέρματος, θα πρέπει να αναζητήσει ιατρική βοήθεια¹⁴.

Ο γενετικός τύπος της νεοπλασματικής νόσου του μαστού μεταβιβάζεται με επικρατούντα χαρακτήρα τόσο από τον πατέρα, όσο και από τη μητέρα και ανέρχεται σε ποσοστό 7-8%¹⁴. Ο γονιδιακός έλεγχος καρκίνου του μαστού πραγματοποιείται για τη διάγνωση της προδιάθεσής του, μέσω της ανίχνευσης μεταλλάξεων των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τη μεταβίβαση του καρκίνου: BRCA-1, BRCA-2 και p-53. Ο προσδιορισμός των γονιδίων απαιτεί τη λήψη περιφερικού αίματος. Εάν σε γυναίκα ανιχνευθεί το γονίδιο BRCA-1, η πιθανότητα να αναπτύξει νεοπλασματική νόσο μαστού μέχρι την ηλικία των 50 ετών είναι 60% και σε ολόκληρη τη ζωή της είναι 85%. Ενώ, η ανίχνευση του γονιδίου BRCA-2 αυξάνει την παραπάνω πιθανότητα στο 90%^{14,17}.

Αναφορικά με τις απεικονιστικές μεθόδους εξέτασης και παρακολούθησης του μαστού, η μαστογραφία αποτελεί την καλύτερη και πιο αξιόπιστη. Πρόκειται για ειδική ακτινογραφία του μαστού, που γίνεται με μαστογράφους χαμηλής δόσεως ακτινοβολίας (0.1 – 0.2 rads ανά λήψη) και χρησιμοποιείται ευρέως σε προγράμματα μαζικού ελέγχου (screening). Σκοπός της είναι, εκτός από την ενίσχυση της κλινικής διάγνωσης όταν υπάρχει ένα ψηλαφητό εύρημα, η ανάδειξη άλλων εστιών καρκίνου και μη ψηλαφητών όγκων με τη μορφή αποτιτανώσεων, αλλοιώσεως της αρχιτεκτονικής του μαζικού αδένου ή σκιάσεων μικρού μεγέθους (< 1cm) ή όγκων που εντοπίζονται στο βάθος του μαστού. Με στόχο την πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση, στις ασυμπτωματικές γυναίκες γίνεται μια μαστογραφία αναφοράς (baseline)

μεταξύ 35-40 ετών. Σε ηλικία άνω των 40 ετών συνιστάται ο ετήσιος έλεγχος με μαστογραφία, σε συνδυασμό πάντα με κλινική εξέταση¹⁶.

Το υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται κυρίως στις νεαρές γυναίκες για λόγους αποφυγής της ακτινοβολίας, χαμηλής αξιοπιστίας της μαστογραφίας λόγω της μεγάλης πυκνότητας του μαστού σε αυτές τις ηλικίες, και μικρής πιθανότητας κακοήθειας. Παρότι δεν εφαρμόζεται σε προγράμματα μαζικού ελέγχου, είναι χρήσιμο στη διαφορική διάγνωση των συμπαγών από τις κυστικές διογκώσεις και στην αποκάλυψη αλλοιώσεων μεγαλύτερων των 0.5cm¹⁴.

Επιπλέον απεικονιστικές μέθοδοι αλλά όχι ευρέως χρησιμοποιούμενες είναι η μαγνητική τομογραφία (MRI), η ραδιοϊσοτοπική μαστογραφία (scintimammography) και η αξονική τομογραφία¹⁴.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Νεοπλασματική νόσος ή καρκίνος είναι η ονοματολογία και η περιγραφή κλινικών νοσολογικών καταστάσεων που δίδεται σε μια συλλογή παρόμοιων ασθενειών. Βασικό γνώρισμα σε όλους τους τύπους καρκίνου είναι ο αυξημένος και χωρίς διακοπή πολλαπλασιασμός κυττάρων, που εν συνεχεία μεθίστανται τόσο σε περιβάλλοντες, όσο και σε πιο απομακρυσμένους ιστούς. Ο καρκίνος μπορεί να αναπτυχθεί σχεδόν οπουδήποτε στο ανθρώπινο σώμα, το οποίο αποτελείται από τρισεκατομμύρια κύτταρα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα ανθρώπινα κύτταρα αναπτύσσονται και διαιρούνται για να σχηματίσουν νέα κύτταρα, ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού. Στα πρώτα χρόνια της ζωής, και μέχρι την ενηλικίωση του ατόμου, ο ρυθμός διαίρεσης των κυττάρων του ανθρώπινου οργανισμού είναι έντονος. Στη συνέχεια τα κύτταρα διαιρούνται μόνο για να αντικαταστήσουν άλλα που έχουν φθαρεί ή πεθάνει. Σε περιπτώσεις καρκίνου όμως, αυτή η τακτική και φυσιολογική διαδικασία διασπάται, καθώς δεν τελείται πλέον υπό έλεγχο. Τα καρκινικά κύτταρα διαφέρουν από τα φυσιολογικά κύτταρα, διότι συνεχίζουν να διαιρούνται ανεξέλεγκτα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας μάζας κυττάρων, που ονομάζεται όγκος. Οι όγκοι είναι καλοήθεις ή κακοήθεις. Οι καλοήθεις όγκοι δεν χαρακτηρίζονται ως καρκινικοί, διότι τα κύτταρά τους περιβάλλονται από συνδετικό ιστό, δεν είναι επεκτατικοί, δηλαδή δεν εισβάλλουν στους γύρω ιστούς και δεν εξαπλώνονται σε άλλα σημεία του σώματος. Γενικά, δεν προκαλούν σοβαρή βλάβη στο σώμα ούτε είναι απειλητικοί για τη ζωή του ατόμου, εκτός εάν λόγω του μεγέθους ή της θέσης τους ασκούν πίεση σε ζωτικά όργανα. Αντίθετα, στους κακοήθεις όγκους τα κύτταρα εμφανίζουν διαφορετική μορφολογία σε σχέση με τα φυσιολογικά, εισβάλλουν στους γειτονικούς ιστούς, ενώ μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ή της λέμφου είναι δυνατόν να μεταφερθούν σε άλλα σημεία του σώματος και να σχηματίσουν δευτερογενείς όγκους, φαινόμενο που καλείται μετάσταση¹⁸.

Συνεπώς, με τον όρο «νεοπλασματική νόσος μαστού» ή «καρκίνος μαστού» περιγράφεται η ανάπτυξη ενός κακοήθους όγκου μέσω ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού παθολογικών κυττάρων στο μαζικό ιστό. Ο καρκίνος (ή καρκίνωμα) του μαστού, ανάλογα με το είδος των κυττάρων που έχουν υποστεί αρχικά μετάλλαξη, καλείται πορογενής (κύτταρα των γαλακτοφόρων πόρων που μεταφέρουν γάλα) ή λοβιακός (κύτταρα λοβιακών αδένων που παράγουν γάλα)¹⁹. Ο καρκίνος μπορεί να παραμείνει εντοπισμένος στο μαστό (in situ) ή να επεκταθεί σε άλλους ιστούς (διηθητικός) προκαλώντας

μεταστάσεις σε απομακρυσμένα σημεία αιματογενώς ή λεμφογενώς, κυρίως σε πνεύμονες, ήπαρ, οστά, εγκέφαλο, δέρμα και λεμφαδένες. Τέλος, όταν η κακοήθεια αφορά κύτταρα των ινών, των αγγείων ή του λίπους του μαστού τότε ονομάζεται σάρκωμα^{20,21,22}.

2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα σύγχρονα στατιστικά στοιχεία δείχνουν πως η νεοπλασματική νόσος του μαστού αποτελεί την πιο συχνή μορφή καρκίνου στις γυναίκες, αλλά και την δεύτερη συχνότερη στο γενικό πληθυσμό των ανεπτυγμένων χωρών του κόσμου. Το 2018 καταγράφηκαν πάνω από 2.000.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου μαστού, με τα μεγαλύτερα ποσοστά να καταγράφονται στο Βέλγιο και το Λουξεμβούργο με περίπου 110 διαγνώσεις ανά 100.000 γυναίκες και τα χαμηλότερα της τάξης των 25 διαγνώσεων ανά 100.000 στην Αφρική και την Ινδία²³. Στην Αμερική αναμένεται να διαγνωστούν μέχρι το τέλος του 2020 276.480 και 48.530 νέες περιπτώσεις διηθητικού και μη καρκίνου αντίστοιχα¹. Στην Ελλάδα, κάθε χρόνο, καταγράφονται περίπου 4.500 νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, ενώ το 2018 η συχνότητα εμφάνισης τους ανερχόταν στο 11.5% , που αντιστοιχεί περίπου σε 7.751 περιπτώσεις^{24,25}.

Παγκοσμίως, μια γυναίκα έχει πιθανότητα 12% (1 στις 8) να νοσήσει από καρκίνο του μαστού. Συγκριτικά, το 1970 η αντίστοιχη πιθανότητα αφορούσε 1 στις 11 γυναίκες. Η μετάβαση στα σημερινά δεδομένα αποτελεί αξιολογητή αύξηση, που αποδίδεται σε ποικιλία παραγόντων, όπως η αύξηση του μέσου όρου ζωής και της παχυσαρκίας, η λήψη ορμονικών σκευασμάτων, οι αλλαγές του μοντέλου τεκνοποίησης, η πρόοδος των απεικονιστικών διαγνωστικών εξετάσεων, η ενημέρωση των γυναικών για τη σημασία του τακτικού ιατρικού ελέγχου, καθώς και η δυνατότητα πρόσβασής τους στο σύστημα υγείας. Ωστόσο, τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις Η.Π.Α. άρχισαν να μειώνονται το 2000, αφού αυξήθηκαν τις δύο προηγούμενες δεκαετίες. Μάλιστα, μειώθηκαν κατά 7% μόνο από το 2002 έως το 2003. Μια θεωρία υποστηρίζει ότι αυτή η μείωση οφειλόταν εν μέρει στη μειωμένη χρήση της θεραπείας αντικατάστασης ορμονών (Hormone Replacement Therapy) από τις γυναίκες μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων μιας μεγάλης μελέτης που ονομάζεται Women's Health Initiative. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ανωτέρω θεραπείας και του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τα τελευταία χρόνια, τα ποσοστά συχνότητας αυξήθηκαν ελαφρά κατά 0.3% ετησίως¹.

Η νεοπλασματική νόσος του μαστού είναι περίπου 100 φορές συχνότερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες και προσβάλλει περισσότερο γυναίκες ανώτερων οικονομικών τάξεων¹².

Η συχνότητα της νόσου ποικίλει γεωγραφικά μεταξύ των πληθυσμών, με τα υψηλότερα ποσοστά στις δυτικές χώρες (>100 περιπτώσεις/ 100.000 γυναίκες) και χαμηλότερα στην Ασία, όπως την Κίνα ή την Ιαπωνία (10 με 15 περιπτώσεις/ 100.000 γυναίκες). Έρευνες μεταναστών, στις οποίες οι

μεταβολές στην επίπτωση του καρκίνου του μαστού εκτιμώνται σε γυναίκες που μετακινήθηκαν από χώρες χαμηλού σε χώρες υψηλού κινδύνου, καταδεικνύουν ότι η επίπτωση εξομοιώνεται με την αντίστοιχη της χώρας υποδοχής, συνήθως δύο γενιές αργότερα. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι διεθνείς διαφοροποιήσεις στους δείκτες του καρκίνου του μαστού οφείλονται, σε μεγάλο μέρος, σε διαφοροποιήσεις του μακρο- και μικρο-περιβάλλοντος και όχι μόνο σε γενετικούς παράγοντες²⁶. Ωστόσο αξιοσημείωτη, και σε ορισμένες περιπτώσεις δυσεξήγητη, χαρακτηρίζεται η διαφορική γεωγραφική μεταβλητότητα της επίπτωσης της νόσου στην ίδια ή σε όμορες χώρες. Ενδεικτική περίπτωση αποτελεί η Φινλανδία, όπου η επίπτωση είναι χαμηλή, σε αντίθεση με τις γειτονικές της χώρες, τη Σουηδία και τη Νορβηγία. Στη Γερμανία παρατηρείται επίσης διαφοροποίηση εντός συνόρων, με την επίπτωση να είναι διπλάσια στο Αμβούργο σε σχέση με το Σάαρ, ενώ και στην Ελλάδα παρουσιάζονται αντίστοιχες διακυμάνσεις μεταξύ διαφόρων γεωγραφικών διαμερισμάτων της χώρας.

Διαφοροποιήσεις στην επίπτωση καταγράφονται ακόμη και μεταξύ διαφόρων φυλετικών ομάδων πολιτών της ίδιας χώρας. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση της Αμερικής, όπου η νόσος εμφανίζει υψηλή συχνότητα στις λευκές, μέτρια στις Αφροαμερικανές και σαφώς περιορισμένη στις γυναίκες ασιατικής καταγωγής, που διαμένουν στη χώρα.

Αναφορικά με την ηλικία, η πιθανότητα προσβολής από καρκίνο του μαστού αυξάνεται όσο αυξάνεται η ηλικία της γυναίκας. Η νόσος επιπολάζει μετά το 20^ο-25^ο έτος και μάλιστα η επίπτωσή της αυξάνει με ιδιαίτερα έντονο ρυθμό μετά το 30^ο έτος. Εντούτις, πάνω από το 80% των περιπτώσεων συμβαίνουν σε γυναίκες άνω των 50 ετών.

Ως προς την οικογενειακή κατάσταση, η συχνότητα εμφάνισης νεοπλασία στο μαστό είναι υψηλότερη στις άγαμες γυναίκες σε σχέση με τις έγγαμες, ενώ μεταξύ των έγγαμων γυναικών η συχνότητα υπερτερεί στις άτεκνες²⁷.

Αντίστοιχα με τη διακύμανση στην επίπτωση της νόσου παρατηρείται ανάλογη διακύμανση και στη θνησιμότητα. Μετά από μακροχρόνιες αυξήσεις, η θνησιμότητα άρχισε να μειώνεται στην πλειονότητα στην Ευρώπη από τα μέσα και τέλη της δεκαετίας του 1980. Οι πρώτες και σημαντικότερες μειώσεις καταγράφηκαν κυρίως στην Βόρεια Ευρώπη, που παρουσίαζε όμως και μεγαλύτερα ποσοστά επιπολασμού της νόσου. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην έγκυρη και έγκαιρη διάγνωση της νόσου μέσα από την ενημέρωση των γυναικών που τις προτρέπει σε προσυμπτωματικό έλεγχο, τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους, που επιτρέπουν διάγνωση ογκιδίων ελάχιστων χιλιοστών και τις βελτιωμένες θεραπευτικές μεθόδους.

Αξιοσημείωτη κι εξαιρετικά ενδιαφέρουσα είναι η μελέτη των Carlioli και συν.²⁸ το 2017, όπου μελέτησαν τα ποσοστά θνησιμότητας στην Ευρώπη με βάση τα αντίστοιχα πιστοποιητικά θανάτου που συνέλεξαν από τη βάση δεδομένων του ΠΟΥ για το διάστημα 1970-2014. Συνολικά στην Ευρώπη, η θνησιμότητα μειώθηκε από 17.9 ανά 100.000 γυναίκες το 2002 σε 15.2 το 2012. Ποσοστό μείωσης 15.3%. Μεγαλύτερη μείωση εμφάνισαν η Τσεχία, η Ιρλανδία και η

Δανία με ποσοστό πάνω από 27%, ενώ μικρότερη εμφάνισε η Πολωνία με ποσοστό σχεδόν 5%. Αναλύοντας, λοιπόν, όλα αυτά τα δεδομένα, οι ερευνητές προβλέπουν πως το 2020 η μείωση στην Ευρώπη θα αγγίξει το 10%, έτσι ώστε η θνησιμότητα να φτάσει 13.4 ανά 100.000 γυναίκες. Μεγαλύτερη μείωση αναμένεται να εμφανίσει το Ηνωμένο Βασίλειο, περίπου 18%, ενώ δεν αναμένεται καθόλου μείωση στην Πολωνία και την Ισπανία, που όμως κατέχει ήδη το χαμηλότερο δείκτη στην Ευρώπη. Συνολικά προβλέπεται να αποτραπούν στην Ευρώπη 32.500 θάνατοι εξαιτίας του καρκίνου μαστού. Ταυτόχρονα, περίπου 42.170 γυναίκες στις ΗΠΑ αναμένεται να πεθάνουν το 2020 από νεοπλασματική νόσο του μαστού. Τα ποσοστά θανάτου ήταν σταθερά στις γυναίκες κάτω των 50 ετών από το 2007, ενώ συνέχισαν να μειώνονται στις γυναίκες άνω των 50 ετών. Το συνολικό ποσοστό θανάτου από καρκίνο του μαστού μειώθηκε κατά 1.3% ετησίως από το 2013 έως το 2017. Αυτές οι μειώσεις πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα της εξελιγμένης θεραπείας και των έγκαιρων μεθόδων ανίχνευσης¹.

2.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ένας παράγοντας κινδύνου καρκίνου του μαστού είναι οτιδήποτε καθιστά πιο πιθανό να νοσήσεις από αυτό, χωρίς όμως να σημαίνει απαραίτητα ότι θα αναπτυχθεί η νεοπλασματική νόσος. Πολλές γυναίκες που αναπτύσσουν καρκίνο του μαστού δεν έχουν γνωστούς παράγοντες κινδύνου, εκτός από το ότι απλώς είναι γυναίκες. Οι παράγοντες που έχουν βρεθεί ότι συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασματικής νόσου του μαστού είναι οι εξής^{19,29,30}:

- **Φύλο και ηλικία:** Εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες (100:1) και ο κίνδυνος ανάπτυξης αυξάνεται με την ηλικία. Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάζονται μετά από την ηλικία των 50 ετών, ενώ είναι σπάνιος σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 35 ετών (5% των περιπτώσεων), με εξαίρεση τις γυναίκες που έχουν κληρονομική προδιάθεση.
- **Γενετική προδιάθεση:** Αναφέρεται στην κληροδότηση συγκεκριμένων γονιδίων που όταν υποστούν μετάλλαξη μπορεί να προκαλέσουν καρκίνο (BRCA1 και BRCA2). Υπολογίζεται ότι αντιπροσωπεύουν το 5%-10% του συνόλου των καρκίνων του μαστού. Επίσης, συνδέεται και με μετάλλαξη σε άλλα γονίδια όπως το P-53 (σε ασθενείς με σύνδρομο Li Fraumeni).
- **Οικογενειακό ιστορικό:** Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι 1.5 φορές υψηλότερος για γυναίκα με έναν συγγενή πρώτου βαθμού που νοσεί και τετραπλασιάζεται όταν υπάρχουν περισσότεροι του ενός. Παράλληλα, αυξάνεται όταν στο ιστορικό της γυναίκας υπάρχουν συγγενείς που εκδήλωσαν νεοπλασματική νόσο του μαστού σε μικρή ηλικία ή εκδήλωσαν και στους δύο μαστούς ή συνυπήρχε ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών ή νόσησε άρρεν μέλος της οικογένειας.

- Ατομικό ιστορικό νεοπλασματικής νόσου του ασθενούς: Η ύπαρξη καρκίνου στον έναν μαστό αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης και στον άλλο.
- Έμμηνος Ρύση: Οτιδήποτε επηρεάζει την μακροχρόνια έκθεση του μαστού στα οιστρογόνα επηρεάζει και τον κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασίας. Για το λόγο αυτό, εάν η περίοδος αρχίσει πολύ νωρίς, κάτω των 11 ετών, εάν η εμμηνόπαυση έρθει καθυστερημένα άνω των 55 ετών, εάν δεν υπάρξει τεκνοποίηση ή συμβεί μετά τα 30 έτη, τότε αυξάνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Κάτι ανάλογο συμβαίνει και με την παρατεταμένη λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μετά την εμμηνόπαυση, ενώ δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση με τη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων.
- Έκθεση σε ionίζουσα ακτινοβολία: Η ακτινοθεραπεία στο θώρακα σε παιδική ή νεανική ηλικία και μέχρι τα 30 έτη (συνήθως για νόσο του Hodgkin) αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού στη μετέπειτα ζωή (συνήθως 8 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας).
- Πυκνός μαζικός ιστός: Περιέχει περισσότερο αδενικό ιστό και λιγότερο λιπώδη ιστό, με συνέπεια την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης νεοπλασματικής νόσου του μαστού κατά 1.5 έως 2 φορές.
- Αλκοόλ: Τα οινοπνευματώδη ποτά αυξάνουν τη συγκέντρωση των οιστρογόνων στο αίμα (κατανάλωση 2-3 ποτών την ημέρα).
- Παχυσαρκία: Προκαλεί αύξηση των επιπέδων οιστρογόνων, μετά την εμμηνόπαυση.
- Καθιστική Ζωή: Η τακτική, ή η έντονη άσκηση κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού μιας γυναίκας κατά 10%-20%, κυρίως διότι μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη της έμμηνου ρύσεως, να επιμηκύνει το χρόνο μεταξύ των περιόδων ή να ελαττώσει τον αριθμό των εμμηνορροιακών κύκλων, μειώνοντας έτσι την έκθεση της γυναίκας στα οιστρογόνα.

2.4 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Ο ιστός του μαστού ποικίλλει σε διαφορετικά στάδια της ζωής σε απόκριση της ορμονικής κατάστασης του ξενιστή και άλλων περιβαλλοντικών επιδράσεων. Είναι επομένως πιθανό ότι ορισμένοι παράγοντες κινδύνου θα έχουν διαφορετικά αποτελέσματα σε διαφορετικά στάδια της ζωής.

Οι ορμόνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νεοπλασματικής νόσου του μαστού, διότι ρυθμίζουν τη δομή και την ανάπτυξη των επιθηλιακών νεοπλασματικών κυττάρων. Οι νεοπλασίες του μαστού μπορούν να ταξινομηθούν ανά τύπο ορμονικού υποδοχέα, δηλαδή σε ποιο βαθμό τα καρκινικά κύτταρα έχουν υποδοχείς για τις ορμόνες οιστρογόνο και προγεστερόνη, οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του μαστού. Τα νεοπλασματικά κύτταρα του μαστού που έχουν υποδοχείς οιστρογόνου αναφέρονται ως θετικά οιστρογόνα (ER +),

ενώ εκείνα που περιέχουν υποδοχείς προγεστερόνης ονομάζονται θετικά στην προγεστερόνη (PR +). Οι καρκίνοι που είναι θετικοί ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς είναι οι πιο συνηθισμένοι τύποι καρκίνου του μαστού, αλλά ποικίλλουν ανάλογα με τον πληθυσμό (περίπου 60%-90%) και έχουν μια σχετικά καλύτερη πρόγνωση από τους καρκίνους με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς, οι οποίοι είναι πιθανό να είναι υψηλότερου παθολογικού βαθμού και συνεπώς πιο δύσκολο να αντιμετωπιστούν. Πολλοί καρκίνοι του μαστού παράγουν επίσης ορμόνες, όπως αυξητικούς παράγοντες, που δρουν τοπικά και μπορούν να διεγείρουν και να αναστείλουν την ανάπτυξη του όγκου.

Αναφορικά με τα γονίδια, έχουν εντοπιστεί δύο ευπάθειας στη νεοπλασματική νόσο του μαστού: το BRCA1 στο χρωμόσωμα 17 και το BRCA2 στο χρωμόσωμα 13. Μια γυναίκα με γνωστές μεταλλάξεις σε κάποιο από τα δύο ογκοκατασταλτικά γονίδια έχει έως 85% πιθανότητα να αναπτύξει καρκίνο του μαστού στη διάρκεια της ζωής της, καθώς επίσης και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασίας των ωοθηκών. Μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια που ενοχοποιούνται, επίσης, για κληρονομούμενη νεοπλασματική νόσο του μαστού είναι το γονίδιο ATM (φυσιολογικά συμβάλλει στην επιδιόρθωση βλαβών του DNA), το γονίδιο CHEK2 (αυξημένος κίνδυνος σε συνύπαρξη μετάλλαξης και ισχυρού οικογενειακού ιστορικού), το γονίδιο p53 (ογκοκατασταλτικό) και το γονίδιο PTEN (φυσιολογικά συμβάλλει στον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού)³¹.

2.5 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως τα περισσότερα οζίδια που ανευρίσκονται στο μαστό δεν είναι καρκίνος αλλά καλοήθεις παθήσεις. Επιπλέον, τα συμπτώματα και τα κλινικά σημεία που σχετίζονται με τη νεοπλασματική νόσο του μαστού μπορούν να οφείλονται και σε κάποια φλεγμονή ή κάποια κύστη. Σημαντικότερα από αυτά είναι:

- Οίδημα ή άλγος στο μαστό ή στη θηλή
- Ερυθρότητα ή κοίλωμα στην επιδερμίδα ακριβώς επάνω από το μαστό
- Εξόγκωμα ή σκλήρυνση σε κάποιο σημείο του μαστού (η αίσθηση κατά την ψηλάφηση είναι διαφορετική στο σημείο αυτό σε σύγκριση με τον υπόλοιπο μαστό)
- Εισολκή θηλής (η θηλή έλκεται προς το εσωτερικό του μαστού) ή δέρματος του μαστού
- Έκκριμα από τη θηλή, εκτός από μητρικό γάλα (συνήθως είναι αιματηρό και οφείλεται σε θήλωμα των γαλακτοφόρων πόρων)
- Αλλαγές στο μέγεθος, το σχήμα ή την όψη του μαστού
- Μεταβολές στην όψη της επιδερμίδας του μαστού (π.χ. πτυχώσεις, όψη φλοιού πορτοκαλιού)
- Ξεφλούδισμα της σκουρόχρωμης επιδερμίδας γύρω από τη θηλή (θηλαία άλω) ή της επιδερμίδας του μαστού
- Οίδημα ή μάζα σε μασχαλιαίο, υπερκλείδιο ή άλλο κοντινό λεμφαδένια^{14,32}.

2.6 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Αποτελεί έναν τρόπο περιγραφής και ταξινόμησης του καρκίνου με βάση την έκτασή του στον οργανισμό. Το πιο κοινό σύστημα σταδιοποίησης για τη νεοπλασματική νόσο του μαστού είναι το σύστημα TNM που χρησιμοποιείται από την American Joint Committee on Cancer (AJCC). Στο TNM, το (T) αντιστοιχεί στο μέγεθος του όγκου, το (N) στη διήθηση των γειτονικών ιστών ή στη διήθηση των λεμφαδένων και το (M) στην ύπαρξη μεταστάσεων ή στη διασπορά της νόσου. Σύμφωνα με αυτό, υπάρχουν τέσσερα στάδια, με δύο υποδιαιρέσεις στο δεύτερο και στο τρίτο στάδιο αντίστοιχα.

Πιο συγκεκριμένα:

ΣΤΑΔΙΟ	ΟΡΙΣΜΟΣ
0	T _{is} N ₀ M ₀ : Εντοπίζεται στο σημείο προέλευσής του και δεν έχει αρχίσει να διηθεί τους γειτονικούς ιστούς ή να διασπείρεται. Περιλαμβάνει τα in situ λοβώδη καρκινώματα και τα in situ καρκινώματα των εκφορητικών πόρων του μαστού (νόσος Paget της θηλής του μαστού)
I	T ₁ N ₀ M ₀ : Όγκος μεγέθους 2cm ή μικρότερος. Δεν υπάρχει ένδειξη διασποράς στους λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένα σημεία
II _A	T ₀ N ₁ M ₀ : Δεν υπάρχει ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου, αλλά διακρίνεται μετάσταση στους μασχαλιαίους λεμφαδένες
	T ₂ N ₀ M ₀ : Όγκος μεγαλύτερος από 2cm αλλά μικρότερος από 5cm χωρίς διασπορά στους λεμφαδένες
II _B	T ₂ N ₁ M ₀ : Όγκος 2-5cm με θετικούς λεμφαδένες
	T ₃ N ₀ M ₀ : Όγκος >5cm χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις
III _A	Αποτελείται από τις κατηγορίες T ₀ N ₂ M ₀ , T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₁ M ₀ και T ₃ N ₂ M ₀ : ο όγκος είναι >5cm και διακρίνεται προσβολή των σύστοιχων μασχαλιαίων λεμφαδένων που συμφύονται μεταξύ τους ή με άλλους ιστούς
III _B	Περιλαμβάνει τις κατηγορίες T ₄ N _{any} M ₀ και T _{any} N ₃ M ₀ : όγκος οποιουδήποτε μεγέθους που επεκτείνεται στο θωρακικό τοίχωμα ή προσβάλλει το δέρμα και το εξελκώνει, προσβεβλημένοι οι σύστοιχοι έσω μαζικοί λεμφαδένες και οι θωρακικοί λεμφαδένες
IV	T _{any} N _{any} M ₁ : Οποιοδήποτε μέγεθος όγκου που εμφανίζει διασπορά στους λεμφαδένες και απομακρυσμένες μεταστάσεις ή προσβολή του δέρματος και του θωρακικού τοιχώματος και εκτός από την περιοχή του μαστού

Το 2018 η AJCC επικαιροποίησε τις κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την σταδιοποίηση της νεοπλασματικής νόσου και πρόσθεσε σε αυτές τέσσερα επιπλέον χαρακτηριστικά αυτής, πλην του μεγέθους, της διήθησης λεμφαδένων και της ύπαρξης μεταστάσεων που ήδη υπήρχαν στο TNM. Τα νέα στοιχεία που αξιολογούνται κατά την σταδιοποίηση είναι τα εξής:

- Βαθμός διαφοροποίησης: Αποτελεί έναν δείκτη που αξιολογεί κατά πόσο διαφορετική είναι η εμφάνιση και τα μοτίβα ανάπτυξης των νεοπλασματικών κυττάρων από αυτά των φυσιολογικών κυττάρων του μαστού. Ένας καλά διαφοροποιημένος όγκος (Grade 1) έχει χαμηλή ετερογένεια των κυττάρων, διατηρημένη αρχιτεκτονική δομή και λίγες μιτώσεις. Ένας αδιαφοροποίητος όγκος (Grade 3) έχει υψηλή ετερογένεια, απώλεια της αρχιτεκτονικής και πολλές μιτώσεις. Ένας μέτρια διαφοροποιημένος όγκος (Grade 2) είναι μεταξύ των Grade 1 και Grade 3. Όσο χαμηλότερος είναι ο βαθμός διαφοροποίησης, τόσο καλύτερη είναι η πρόγνωση.
- Υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης: Αξιολογεί την ύπαρξη των αντίστοιχων υποδοχέων στα καρκινικά κύτταρα. Οι υποδοχείς ορμόνης είναι πρωτεΐνες, που βρίσκονται μέσα και επάνω σε κύτταρα μαστού, και συλλέγουν τα ορμονικά σήματα δίνοντας εντολή στα κύτταρα να αναπτυχθούν. Όγκοι με υψηλά επίπεδα οιστρογονικών υποδοχέων (ER+) ή/και προγεστερονικών υποδοχέων (PR+) έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με όγκους που δεν έχουν οιστρογονικούς (ER-) ή/και προγεστερονικούς υποδοχείς (PR-).
- HER-2 status: Αξιολογεί την ποσότητα της πρωτεΐνης HER-2 που μπορούν να παράγουν τα καρκινικά κύτταρα. Το HER-2 είναι μια πρωτεΐνη της κυτταρικής επιφάνειας του μαστού που φυσιολογικά βοηθά στον έλεγχο του τρόπου με τον οποίο ένα υγιές κύτταρο του μαστού αναπτύσσεται, διαιρείται και αποκαθίσταται. Ωστόσο, είναι παρούσα περίπου στο 20% των περιπτώσεων νεοπλασματικής νόσου του μαστού, λόγω ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού. Το HER-2 εμπλέκεται στην ανάπτυξη και τη μετανάστευση των κυττάρων. Πριν να είναι διαθέσιμη η στοχεύουσα αντι-HER-2 θεραπεία, οι HER-2 (+) καρκίνοι ήταν πιο επιθετικοί σε σχέση με τους άλλους καρκίνους.
- Oncotype DX σκορ: Η δοκιμή Oncotype DX είναι μια εξέταση γονιδιώματος που αναλύει τη δραστηριότητα μιας ομάδας γονιδίων που μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο ένας καρκίνος είναι πιθανό να συμπεριφερθεί και να ανταποκριθεί στη θεραπεία. Τα αποτελέσματα της εξέτασης σε συνδυασμό με άλλα χαρακτηριστικά της νεοπλασίας οδηγούν στη χορήγηση της καταλληλότερης θεραπείας^{14,33}.

2.7 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Οι στατιστικές σχετικά με τις προοπτικές για έναν ορισμένο τύπο και στάδιο καρκίνου συχνά δίδονται ως ποσοστά επιβίωσης 5 ετών. Το 5ετές ποσοστό επιβίωσης είναι το ποσοστό των ανθρώπων που ζουν τουλάχιστον 5 χρόνια

μετά τη διάγνωση του καρκίνου. Ακολουθως, τα σχετικά ποσοστά επιβίωσης είναι ένας πιο ακριβής τρόπος εκτίμησης της επίδρασης του καρκίνου στην επιβίωση. Οι τιμές αυτές συγκρίνουν τις γυναίκες με νεοπλασματική νόσο μαστού με τις γυναίκες στο συνολικό πληθυσμό.

Οι προοπτικές για τις γυναίκες με καρκίνο του μαστού ποικίλλουν ανάλογα με το στάδιο της νεοπλασίας. Η Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου (American Cancer Society) παρέχει στατιστικά στοιχεία επιβίωσης, βασισμένη σε πληροφορίες από τη βάση δεδομένων SEER του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (National Cancer Institute), η οποία όμως διακρίνει τα στάδια του καρκίνου του μαστού-ως εξής³⁴:

- τοπικός (localized): περιορίζεται στο μέρος του σώματος απ' όπου ξεκίνησε (στήθος)
- περιφερειακός (regional): εμπλέκονται οι λεμφαδένες, κυρίως οι μασχαλιαίοι
- απομακρυσμένος (distant): έχει εξαπλωθεί και σε διαφορετικό μέρος του σώματος.

Γενικά, τα ποσοστά επιβίωσης είναι καλύτερα σε γυναίκες με νεοπλασματική νόσο πρώιμου σταδίου. Τα παρακάτω δεδομένα προέρχονται από την προαναφερθείσα βάση και αφορούν το 5ετές ποσοστό επιβίωσης σε άτομα που διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού μεταξύ 2010 και 2016³⁵:

- Στάδιο localized: 98.9%
- Στάδιο regional: 85.7%
- Στάδιο distant: 28.1%
- Αγνώστου σταδίου: 55.1%

2.8 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η υποψία για καρκίνο του μαστού μπορεί να τεθεί υπό διάφορες συνθήκες, με τις κύριες να αφορούν τη θετική προληπτική μαστογραφία, την εντόπιση μέσω ψηλάφησης μιας μάζας στο μαστό, την οποιαδήποτε αλλαγή στο δέρμα του μαστού που παρατηρείται από την ασθενή ή το γιατρό της, ή οποιαδήποτε ροή υγρού από τη θηλή ενός από τους μαστούς. Η διάγνωση της νεοπλασματικής νόσου του μαστού βασίζεται στις εξής τρεις εξετάσεις^{36,37}:

- Κλινική εξέταση: Η φυσική εξέταση των μαστών και των γειτονικών λεμφαδένων που περιλαμβάνει επισκόπηση και ψηλάφηση.
- Ακτινολογική εξέταση: Η διεξαγωγή μιας μαστογραφίας και ενός υπερηχογραφικού ελέγχου των μαστών και των γειτονικών λεμφαδένων. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να χρειαστεί μαγνητική τομογραφία (MRI) των μαστών, ειδικά σε νεαρές γυναίκες με πυκνό μαστικό ιστό, γυναίκες με μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA, και γυναίκες με εμφυτεύματα σιλικόνης. Η MRI συνιστάται, επίσης, όταν καρκινικά κύτταρα ανιχνεύονται σε έναν ύποπτο μασχαλιαίο λεμφαδένα, αλλά στη μαστογραφία δεν εντοπίζεται όγκος, ή όταν υπάρχει υποψία

πολλών όγκων. Επιπρόσθετη διερεύνηση θα πρέπει να πραγματοποιηθεί με ακτινογραφία θώρακος, υπερηχογράφημα κοιλίας και σπινθηρογράφημα οστών, ώστε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο μετάστασης.

- Ιστολογική εξέταση: Η εργαστηριακή εξέταση του μαστού και του ιστού του όγκου αφού αφαιρεθεί δείγμα από τον όγκο και ονομάζεται βιοψία. Η βιοψία είναι ο μόνος οριστικός τρόπος για τη διάγνωση της νεοπλασματικής νόσου του μαστού. Κατά τη διάρκεια μιας βιοψίας, ο γιατρός χρησιμοποιεί μια εξειδικευμένη συσκευή βελόνας καθοδηγούμενη από ακτίνες Χ ή άλλη δοκιμαστική απεικόνιση για να εξαγάγει έναν πυρήνα ιστού από την ύποπτη περιοχή. Συχνά, ένας μικρός μεταλλικός δείκτης αφήνεται στην περιοχή μέσα στο στήθος, έτσι ώστε η περιοχή να μπορεί να αναγνωριστεί εύκολα σε μελλοντικές δοκιμές απεικόνισης. Τα δείγματα βιοψίας αποστέλλονται σε εργαστήριο για ανάλυση, όπου καθορίζεται εάν τα κύτταρα είναι νεοπλασματικά. Επίσης, προσδιορίζεται ο τύπος των κυττάρων που εμπλέκονται στον καρκίνο του μαστού, η επιθετικότητα (βαθμός) της νεοπλασίας και εάν τα καρκινικά κύτταρα έχουν υποδοχείς ορμονών ή άλλους υποδοχείς που μπορεί να επηρεάσουν τις επιλογές θεραπείας.

2.9 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στη σύγχρονη εποχή παρατηρείται μια αλματώδης πρόοδος όσον αφορά τη θεραπεία της νεοπλασματικής νόσου μαστού, γεγονός που έχει οδηγήσει στην αύξηση των ποσοστών της συνολικής επιβίωσης των ασθενών. Προς αυτή την κατεύθυνση, συνέβαλε σημαντικά τόσο η εδραίωση του προληπτικού ελέγχου (ανίχνευση καρκίνου σε αρχικά στάδια, άρα καλύτερη πρόγνωση), όσο και η εξέλιξη των θεραπευτικών σχημάτων. Πλέον, η θεραπεία δεν περιλαμβάνει μόνο τη χειρουργική εξαίρεση του μαστού, κάτι που αποτελούσε μονόδρομο στο παρελθόν, αλλά μια πληθώρα θεραπευτικών προσεγγίσεων που στόχο έχουν την αντιμετώπιση, αλλά και την αποφυγή υποτροπής της νόσου. Η σύγχρονη θεραπεία του καρκίνου μαστού διακρίνεται σε δυο βασικές κατηγορίες, την τοπική και την συστηματική. Η τοπική θεραπεία στοχεύει στην καταστροφή του εντοπισμένου όγκου και περιλαμβάνει τη χειρουργική αντιμετώπιση και την ακτινοθεραπεία, ενώ η συστηματική στοχεύει στην καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων που δεν είναι σαφώς εντοπισμένα στον οργανισμό και περιλαμβάνει τη χημειοθεραπεία, την ορμονοθεραπεία, τη στοχευμένη HER-2 θεραπεία και την ανοσοθεραπεία. Πιο συγκεκριμένα:

- Χειρουργική αντιμετώπιση: Το χειρουργείο στοχεύει στην αφαίρεση του όγκου και των παρακείμενων ιστών, ώστε να ελεγχθούν και να ανιχνευθεί αν ο καρκίνος είναι εντοπισμένος ή όχι. Σε αρκετές περιπτώσεις πριν την επέμβαση χορηγείται και χημειοθεραπεία με στόχο την συρρίκνωση του όγκου. Οι χειρουργικές επεμβάσεις που εφαρμόζονται για την αντιμετώπιση της νόσου είναι:

- Ουγκεκτομή: Αφαίρεση του όγκου και μέρους παρακείμενου υγιούς ιστού. Η διαδικασία ονομάζεται και μερική μαστεκτομή ή τεταρτεκτομή, ανάλογα με την έκταση του μαστού που θα αφαιρεθεί.
 - Ολική μαστεκτομή: Αφαίρεση όλου του ιστού του μαστού που περιλαμβάνει τους λοβούς, τους γαλακτοφόρους αδένες, το λιπώδη ιστό και μέρος του δέρματος μαζί με τη θηλή και τη θηλαία άλω. Στην περίπτωση που διατηρηθεί το δέρμα στην περιοχή του μαστού τότε καλείται υποδόρια μαστεκτομή.
 - Λεμφαδενικός καθαρισμός: Αφαίρεση και βιοψία των λεμφαδένων της περιοχής για έλεγχο πιθανής διήθησης από νεοπλασματικά κύτταρα. Μπορεί να είναι μερικός, όταν αφαιρούνται ορισμένοι μόνο, ή πλήρης, όταν αφαιρούνται όλοι οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες.
- Ακτινοθεραπεία: Είναι η καταστροφή των καρκινικών κυττάρων με τη βοήθεια ισχυρής ιονίζουσας ακτινοβολίας, που σήμερα παράγεται από ειδικές συσκευές υψηλής τεχνολογίας τους γραμμικούς επιταχυντές ηλεκτρονίων και πρωτονίων, ενώ παλαιότερα παραγόταν από το ραδιενεργό κοβάλτιο (εξωτερική ακτινοβολία δέσμης-external beam radiation therapy). Η μέθοδος στοχεύει μόνο στην ακτινοβόληση του πάσχοντος σημείου. Η δόση της ακτινοβολίας που λαμβάνεται είναι μεταξύ 45 και 50 Grays (Gy) και χωρίζεται σε 25-28 κλάσματα -έχει διαπιστωθεί ότι μια βραχύτερη θεραπεία 16 κλασμάτων έχει την ίδια αποτελεσματικότητα χωρίς αυξημένες παρενέργειες- ,καθένα από τα οποία χορηγείται κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας ακτινοθεραπείας. Το πιο συνηθισμένο σχήμα είναι λίγα λεπτά της ώρας κάθε μέρα, πέντε μέρες την εβδομάδα, για 4 έως 6 εβδομάδες και χρησιμοποιείται συνήθως μετά από ουγκεκτομή για νεοπλασία αρχικού σταδίου. Όταν προγραμματίζεται boost, χορηγούνται 10 με 16 Gy επιπλέον, σε κλάσματα των 2 Gy. Η θεραπεία δίνεται σε κλάσματα, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος σοβαρών βλαβών σε υγιείς ιστούς, και για να αυξηθεί η πιθανότητα μακροπρόθεσμου ελέγχου του όγκου. Η εσωτερική ακτινοθεραπεία (intra-operative radiation therapy) είναι ένα είδος μερικής ακτινοβόλησης του στήθους. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός εισάγει ένα ραδιενεργό υγρό στον ασθενή και στοχεύει στην περιοχή όπου ο καρκίνος πρωτοξεκίνησε και στους παρακείμενους ιστούς, ώστε να καταστραφούν όλα τα πιθανά εναπομείναντα καρκινικά κύτταρα. Η βραχυθεραπεία μέσω εμφυτεύσιμης συσκευής (brachytherapy) είναι ένα είδος συσκευής που τοποθετείται στο στήθος κατά τη διάρκεια της εγχείρησης ή αμέσως μετά και ακτινοβολεί το σημείο που ξεκίνησε να αναπτύσσεται η νεοπλασία. Οι παρενέργειες της ακτινοθεραπείας περιλαμβάνουν κόπωση και ένα ερυθρό εξάνθημα, που μοιάζει με ηλιακό έγκαυμα, όπου στοχεύει η ακτινοβολία. Ο ιστός του μαστού μπορεί επίσης να φαίνεται οιδηματώδης.
 - Χημειοθεραπεία: Είναι η χρήση ειδικών κυτταροστατικών φαρμάκων για την καταστροφή των κυττάρων ενός κακοήθους όγκου, αλλά και των νεοπλασματικών κυττάρων που έχουν ξεφύγει ή υπάρχει πιθανότητα να

έχουν ξεφύγει από τον όγκο και κυκλοφορούν στο αίμα ή βρίσκονται εγκατεστημένα σε άλλους ιστούς. Συνήθως πραγματοποιείται συνδυαστικά πριν ή μετά το χειρουργείο. Η χημειοθεραπεία για την πρώιμη νεοπλασματική νόσο του μαστού συνίσταται στο συνδυασμό δύο ή τριών αντικαρκινικών φαρμάκων, τα οποία χορηγούνται βάσει ενός αυστηρού πρωτοκόλλου. Η θεραπεία δίνεται, συνήθως, σε 4 με 8 κύκλους -ένας κύκλος αφορά στη χρονική περίοδο 2-4 εβδομάδων- και τα φάρμακα χορηγούνται σε συγκεκριμένη δοσολογία, διάρκεια και σειρά, περιλαμβανομένης και μιας περιόδου ανάπαυσης πριν την έναρξη του επόμενου κύκλου. Οι δύο βασικές κατηγορίες χημειοθεραπευτικών φαρμάκων είναι οι ανθρακυκλίνες –χημικά παρόμοιες με ένα αντιβιοτικό και καταστρέφουν το γενετικό υλικό των καρκινικών κυττάρων, επομένως και τα ίδια- και οι ταξάνες -παρεμβαίνουν στον τρόπο με τον οποίο διαιρούνται τα καρκινικά κύτταρα. Δεν είναι σαφές ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος, αλλά συνιστάται να περιλαμβάνει δοξορουμπικίνη ή επιρουμπικίνη, τα οποία είναι αντινεοπλασματικά φάρμακα από την οικογένεια των ανθρακυκλινών και πακλιταξέλη ή δοσεταξέλη, από την ομάδα των ταξάνων. Η χορήγηση μπορεί να γίνει ενδοφλεβίως ή/και από του στόματος. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τριχόπτωση, ναυτία, έμετο, κόπωση και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης.

- Ορμονοθεραπεία: Τα αντι-οιστρογονικά φάρμακα ενώνονται με τους ορμονικούς υποδοχείς των κυττάρων, εμποδίζοντας τη σύνδεση των οιστρογόνων, απαγορεύοντας έτσι την έναρξη της αυξητικής τους δράσης στη νεοπλασματική νόσο του μαστού. Το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιείται από το 1970 μέχρι και σήμερα, είναι η ταμοξιφαίνη, ενώ το πλέον σύγχρονο είναι οι αναστολείς της αρωματάσης, ενός ενζύμου βασικού για την παραγωγή των οιστρογόνων, που γίνεται εκτός από τις ωοθήκες και στα επινεφρίδια ή το λίπος. Τα φάρμακα αυτά επιτυγχάνουν μηδενισμό των οιστρογόνων στο αίμα και φαίνεται ότι έχουν ακόμα καλύτερα αποτελέσματα από την ταμοξιφαίνη, όμως είναι αποτελεσματικό μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, εκτός εάν η λειτουργία των ωοθηκών καταστέλλεται (τα επίπεδα των οιστρογόνων μειώνονται τεχνητά) σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η ορμονοθεραπεία ή ενδοκρινική θεραπεία χορηγείται από το στόμα ή σε ενέσιμη μορφή, ενώ οι παρενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν εξάψεις, νυχτερινές εφιδρώσεις, ακόμη και θρομβώσεις στο αίμα.
- Γονιδιακή – Στοχευμένη θεραπεία: Αποτελεί μια αρκετά εξελιγμένη μορφή θεραπείας, καθώς περιλαμβάνει τη χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων, προϊόντα υψηλής γενετικής βιοτεχνολογίας, που καταφέρνουν να αναγνωρίζουν και να καταστρέφουν, μόνο ειδικά ογκογονίδια του καρκίνου. Φάρμακα αυτής της κατηγορίας αποτελούν η τραστουζουμάμπη και η λαπατινίμπη. Αναλυτικότερα, το HER-2 είναι ένα ογκογονίδιο που βρίσκεται θετικό στο 20% περίπου των ασθενών με νεοπλασματική νόσο

του μαστού. Η ύπαρξή του σε έναν όγκο, αποτελεί αυξητικό παράγοντα πολλαπλασιασμού των κυττάρων του, καθώς και αυξημένης μεταστατικής ικανότητας. Έναντι, λοιπόν, του συγκεκριμένου ογκογονιδίου δρα η τραστουζουμάμπη, που συμβάλλει τόσο στην καταστροφή του όγκου, όσο και στη μείωση της μεταστατικής του ικανότητας.

- Ανοσοθεραπεία: Ονομάζεται και βιολογική θεραπεία και έχει σχεδιαστεί για να ενισχύσει τις φυσικές άμυνες του οργανισμού για την καταπολέμηση του καρκίνου. Χρησιμοποιεί υλικά που δημιουργούνται είτε από τον οργανισμό, είτε σε εργαστήριο για διακοπή ή επιβράδυνση της ανάπτυξης νεοπλασματικών κυττάρων, για διακοπή της εξάπλωσης των καρκινικών κυττάρων σε άλλα μέρη του σώματος ή για θάνατο αυτών. Τα πιο συνήθη φάρμακα είναι η ατεζολιζουμάμπη και η πεμβρολιζουμάμπη, τα οποία χρησιμοποιούνται για προχωρημένη ή μεταστατική νεοπλασματική νόσο του μαστού.
- Άλλες θεραπείες: Οι ασθενείς με οστικές μεταστάσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με φάρμακα τροποποίησης των οστών, όπως τα διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη, σε συνδυασμό με συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Αυτοί οι παράγοντες ενισχύουν το οστό, μειώνουν τον οστικό πόνο και τον κίνδυνο καταγμάτων. Τα διφωσφονικά, επίσης, χρησιμοποιούνται στη μετεγχειρητική θεραπεία της πρώιμης νεοπλασματικής νόσου του μαστού, καθώς μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο υποτροπής^{36,37,38,39,40,41}.
- Συμπληρωματικές θεραπείες: Χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τις παραπάνω συμβατικές ιατρικές θεραπείες με στόχο τη στήριξη και την ενίσχυση της ποιότητας ζωής του ατόμου και τη βελτίωση της ευεξίας του. Δεν έχουν σκοπό να θεραπεύσουν τη νεοπλασματική νόσο, αλλά να συμβάλουν στον έλεγχο των συμπτωμάτων, όπως για παράδειγμα ο πόνος και η κόπωση, και να συμπληρώσουν τις συμβατικές ιατρικές θεραπείες. Οι συμπληρωματικές θεραπείες περιλαμβάνουν τη χαλάρωση, τη «δια του λόγου» θεραπεία, το διαλογισμό, τον οραματισμό, το βελονισμό, την αρωματοθεραπεία, τη ρεφλεξολογία, τη μουσικοθεραπεία, την τεχνοθεραπεία και το μασάζ⁴².

Η τελική επιλογή του καλύτερου θεραπευτικού σχήματος, ανάμεσα σε όλες τις επιλογές που προαναφέρθηκαν, και ο σχεδιασμός της θεραπείας πραγματοποιείται στη συνάντηση μιας διεπιστημονικής ομάδας από γιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων (ογκολογικό συμβούλιο), αφού πρώτα εξετάσουν ενδελεχώς ορισμένους παράγοντες που σχετίζονται τόσο με τη νόσο όσο και με την ίδια την ασθενή, έτσι ώστε να υπάρξει ισορροπία μεταξύ οφέλους και κινδύνων. Η έκταση της θεραπείας εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά των νεοπλασματικών κυττάρων και το στάδιο της νόσου όπως, επίσης, από την ηλικία, την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, τη συνοσηρότητα, το οικογενειακό ιστορικό και τις επιθυμίες της ασθενούς³⁶.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:

ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ

3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ – ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Στις έως τώρα γνωστές θεραπείες κατά του καρκίνου έρχεται να προστεθεί μια νέα και πολλά υποσχόμενη μέθοδος. Η υπερθερμία ή θερμοθεραπεία είναι ένα είδος αντισυμβατικής θεραπείας, κατά το οποίο οι ιστοί του σώματος υποβάλλονται σε στοχευμένη υπερθέρμανση (ως και 45°C), με σκοπό την εκλεκτική πρόκληση απόπτωσης στα καρκινικά κύτταρα². Άλλοι συναφείς και πιο ειδικοί όροι που χρησιμοποιούνται είναι η ογκοθερμία και η ογκο-υπερθερμία. Η έρευνα έχει δείξει ότι οι υψηλές θερμοκρασίες βλάπτουν και μπορεί να σκοτώσουν τα καρκινικά κύτταρα, συνήθως με λίγη ή καθόλου συνοδό βλάβη των υγιών ιστών. Σκοτώνοντας καρκινικά κύτταρα και αλλοιώνοντας πρωτεΐνες και ενδοκυτταρικές δομές, η υπερθερμία μπορεί να μειώνει τους όγκους.

Η ιστορία της προσπάθειας για χρήση θερμικών μεθόδων στη θεραπευτική αρχίζει από την αρχαιότητα. Η παλαιότερη αναφορά φαίνεται να γίνεται στο Ινδικό έπος Ramayana. Οι Έλληνες και οι Ρωμαίοι ιατροί παίρνουν τη σκυτάλη με πρώτο τον Παρμενίδη (~600 πΧ), ο οποίος αναγνωρίζει τη σπουδαιότητα της πυρετικής αντίδρασης για τη θετική έκβαση της πορείας των νοσημάτων. Συστηματικότερα αντιμετωπίζει το θέμα ο Ιπποκράτης (400 πΧ), ο οποίος μέσω του πυρετού αναγνωρίζει και χρησιμοποιεί τη θερμότητα θεραπευτικά, ενώ είναι ο πρώτος που διακρίνει και ομαδοποιεί τα κακοήθη νοσήματα υπό το κοινό όνομα «καρκίνος». Μάλιστα, είναι γνωστή η ρύση του «Ό,τι δεν ιάται χειρουργικά, ιάται με τη θερμότητα (πυρ). Αν δεν ιάται με το πυρ, είναι ανίατο». Φαίνεται λοιπόν, πως πριν από την κατανόηση της μοριακής βάσης για τον καρκίνο ή την ικανότητα διάγνωσής του, υπήρχε η αντίληψη ότι η κοπή ή η καύση αυτών των βλαβών ήταν η κατάλληλη θεραπεία για ορισμένα άτομα που έχουν προσβληθεί. Ο Γαληνός (200 μΧ) χρησιμοποιεί το ferrum candens (πυρακτωμένο σίδηρο) ως μέσο επιφανειακού καυτηριασμού για αιμόσταση, αλλά και καταστροφή επιφανειακών καρκινικών βλαβών, ως παρηγορητική αγωγή. Στα νεότερα χρόνια, σημαντική είναι η παρατήρηση του Γερμανού ιατρού Μπούς (1866), ο οποίος κατέγραψε την εξαφάνιση σαρκώματος της κεφαλής σε ασθενή του με τη χρήση της υπερθερμίας. Κατά τη διάρκεια των χρόνων, εξελίσσονται οι μέθοδοι και τα μηχανήματα θεραπείας του καρκίνου, πέραν της υπερθερμίας που περιορίζεται σημαντικά. Όμως, στη δεκαετία του 1970 υπάρχουν ήδη αρκετές προκλινικές μελέτες που δείχνουν ότι η θέρμανση αυξάνει το κυτταροτοξικό αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας σε κυτταροκαλλιέργειες καρκίνου. Έτσι, το παγκόσμιο επιστημονικό ενδιαφέρον

ξεκίνησε με τη διοργάνωση του 1^{ου} Διεθνούς Συνεδρίου Υπερθερμικής Ογκολογίας στην Ουάσιγκτον το 1975.

Σήμερα, οι μελέτες αυτές έχουν φτάσει πλέον σε επίπεδο κλινικών εφαρμογών. Επομένως, η υπερθερμία ενδείκνυται για πάρα πολλούς τύπους νεοπλασματικής νόσου, όπως του ήπατος, του μαστού, του παγκρέατος, του εντέρου, του πνεύμονα, του τραχήλου της μήτρας, των ωοθηκών, του προστατικού αδένα, του λάρυγγα, των όρχεων, του στομάχου, των οστών, του θυρεοειδούς, του οισοφάγου. Επίσης, χρησιμοποιείται σε κακοήθες μελάνωμα, σε λεμφώματα, αλλά και σε όγκους ουροδόχου κύστεως και όγκους του εγκεφάλου, στους οποίους τα αποτελέσματα είναι ιδιαίτερα σημαντικά. Πολλές από αυτές τις μελέτες έδειξαν σημαντική μείωση του μεγέθους των όγκων, όταν η υπερθερμία συμπλήρωνε τη βασική θεραπεία, καθώς επίσης τεκμηριώθηκε και αύξηση της επιβίωσης των ασθενών³.

Η υπερθερμία λοιπόν, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, είναι μια διαδικασία που συμβάλει στην επιλεκτική αύξηση της θερμοκρασίας του όγκου και της περιοχής γύρω από αυτόν, σε θερμοκρασίες οι οποίες κυμαίνονται από 41°C έως 44°C, αν και υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η θερμοκρασία μπορεί να φτάσει και τους 45°C. Μεγάλος αριθμός μελετών σε κυτταροκαλλιέργειες έδειξε ότι η ογκοθερμία έχει πολύ μικρό αποτέλεσμα σε φυσιολογικά κύτταρα, ενώ αντίθετα, σε καλλιέργειες νεοπλασματικών κυττάρων τα αποτελέσματα ήταν θανατηφόρα. Η επιλεκτική αυτή καταστροφικότητα της ογκοθερμίας έχει σχέση με τα ειδικά μεταβολικά χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων, τα οποία είναι γνωστά και από μελέτες PET-scan (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων) και συνίσταται στο ότι προκαλεί την ανάπτυξη κυτταρικών δεσμών μεταξύ των καρκινικών κυττάρων (δεν διαθέτουν κανονικά), διότι διεγείρει την παραγωγή των ειδικών πρωτεϊνών, από τις οποίες αποτελούνται οι δεσμοί αυτοί (E-cadherin και catenin). Όταν, με αυτόν τον τρόπο, τα κύτταρα του όγκου αποκτήσουν εσωτερική σύνδεση μεταξύ τους, τότε είναι δυνατή η ενεργοποίηση του φυσιολογικού μηχανισμού κυτταρικού θανάτου, της απόπτωσης, που υποβοηθείται πολύ και από την ανάπτυξη της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 (και η οποία διεγείρεται από την ογκοθερμική επίδραση)⁴³.

Η εφαρμογή της υπερθερμίας πραγματοποιείται με μη ιονίζουσα ακτινοβολία και συγκεκριμένα με μικροκύματα, ραδιοκύματα, υπέρηχους και ηλεκτρομαγνητικά κύματα ή και με μεθόδους έγχυσης. Επίσης, διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες: την τοπική, την περιφερειακή και την ολοσωματική. Η πρώτη χρησιμοποιείται για την αύξηση της θερμοκρασίας του όγκου, η δεύτερη για τη θέρμανση μεγάλων περιοχών ιστού και η τρίτη για την αύξηση της θερμοκρασίας ολόκληρου του σώματος, επί υπάρξεως μεταστατικού καρκίνου. Αξιοσημείωτο είναι, ότι σε κάθε περίπτωση η αποτελεσματικότητα της μεθόδου σχετίζεται με τη θερμοκρασία που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τη χρονική διάρκεια έκθεσης και τα χαρακτηριστικά των κυττάρων και των ιστών που πρόκειται να εκτεθούν. Μάλιστα, πρόκειται για μία μέθοδο πολλά υποσχόμενη και παράλληλα ελάχιστα επεμβατική, καθώς

δεν επηρεάζει τα φυσιολογικά κύτταρα^{6,8}. Στη συνέχεια θα αναλυθεί καθεμιά από τις προαναφερθείσες μεθόδους ξεχωριστά.

3.2 ΤΟΠΙΚΗ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ

Οι πρωτογενείς κακοήθεις όγκοι πριν από το στάδιο των μεταστάσεων αντιμετωπίζονται με τοπική υπερθερμία. Η θεραπεία πραγματοποιείται με επιφανειακούς εφαρμοστές διαφορετικών σχημάτων και ειδών όπως κυματοδηγός ή σπειροειδές, που παρέχουν ενέργεια για τη θέρμανση του όγκου. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν διαφορετικές πηγές ενέργειας για την παραγωγή θερμότητας, συμπεριλαμβανομένων μικροκυμάτων, ραδιοσυχνότητας και υπερήχων. Όταν χρησιμοποιείται υπερηχογράφημα, η τεχνική ονομάζεται υπερηχογράφημα υψηλής έντασης (HIFU). Η θερμότητα εφαρμόζεται σε μια μικρή περιοχή, όπως ένας όγκος, ενώ το βάθος διείσδυσης εξαρτάται από τη συχνότητα και το μέγεθος του εφαρμογέα -το κλινικό εύρος συνήθως δεν υπερβαίνει τα 3-4cm και η περιοχή είναι μικρότερη από 50 cm². Στην τοπική υπερθερμία η θερμοκρασία αυξάνεται στους 42°C για μία ώρα μέσα σε έναν όγκο καρκίνου, γι' αυτό και τα νεοπλασματικά κύτταρα καταστρέφονται. Ανάλογα με τη θέση του όγκου, υπάρχουν αρκετές προσεγγίσεις για την τοπική υπερθερμία^{8,44}:

- Εξωτερική/επιφανειακή: Οι εξωτερικές προσεγγίσεις χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία όγκων που βρίσκονται μέσα ή ακριβώς κάτω από το δέρμα. Οι εξωτερικοί εφαρμογείς τοποθετούνται γύρω ή κοντά στην κατάλληλη περιοχή και η ενέργεια εστιάζεται στον όγκο για να αυξήσει τη θερμοκρασία του.
- Ενδοαυλική ή ενδοκοιλιακή: Οι εντός των κοιλοτήτων μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία όγκων μέσα ή κοντά σε κοιλότητες του σώματος, όπως του οισοφάγου ή του ορθού. Οι ακτινοβολικοί ανιχνευτές τοποθετούνται μέσα στην κοιλότητα και εισάγονται στον όγκο για να παρέχουν ενέργεια και να θερμαίνουν άμεσα την περιοχή.
- Παρενθετική: Οι παρενθετικές τεχνικές χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία όγκων βαθιά μέσα στο σώμα, όπως οι όγκοι του εγκεφάλου. Αυτή η τεχνική επιτρέπει στον όγκο να θερμαίνεται σε υψηλότερες θερμοκρασίες από τις εξωτερικές τεχνικές. Υπό αναισθησία, ανιχνευτές ή βελόνες εισάγονται στον όγκο. Τεχνικές απεικόνισης, όπως υπερηχογράφημα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να επιβεβαιωθεί ότι ο ανιχνευτής είναι σωστά τοποθετημένος μέσα στον όγκο. Στη συνέχεια, η πηγή θερμότητας εισάγεται στον καθετήρα. Η αφαίρεση ραδιοσυχνοτήτων (RFA) είναι ένας τύπος παρενθετικής υπερθερμίας που χρησιμοποιεί ραδιοκύματα για τη θέρμανση και τη θανάτωση νεοπλασματικών κυττάρων.

Οι υποψήφιοι για τοπική υπερθερμία περιλαμβάνουν υποτροπές στο θωρακικό τοίχωμα, επιφανειακά κακοήθεις βλάβες μελανώματος και μεταστάσεις λεμφαδένων σε όγκους κεφαλής και λαιμού. Το θεραπευτικό βάθος είναι πολύ περιορισμένο σε περιοχές με ακανόνιστη επιφάνεια, όπως το κεφάλι και ο λαιμός. Η εφαρμογή τοπικής υπερθερμίας αποτελεί κυρίως κατάλληλη θεραπεία για συμπαγείς όγκους, παρά για αιματολογικές διαταραχές, όπως η λευχαιμία⁴⁴.

Πολύ σημαντικό ρόλο στην αντινεοπλασματική δράση της περιοχικής υπερθερμίας, διαδραματίζει η τοπικά απορροφούμενη ενέργεια. Η ενέργεια αυτή παρέχεται με τη χρήση δύο ηλεκτροδίων, μεταξύ των οποίων δημιουργείται ηλεκτρομαγνητικό πεδίο και το οποίο με τη σειρά του προκαλεί τη θέρμανση του όγκου. Ακριβώς αυτή η υπερθέρμανση του όγκου οδηγεί σε μία σειρά φυσικών και χημικών διεργασιών στα καρκινικά κύτταρα, ενώ παράλληλα αυξάνει τη μεταβολική τους δραστηριότητα, χαλαρώνει τους συνδετικούς δεσμούς μεταξύ τους, καταστρέφει την κυτταρική μεμβράνη, οδηγώντας έτσι τα νεοπλασματικά κύτταρα σε απόπτωση⁴.

Ως υψίστης σημασίας για τον τρόπο δράσης της τοπικής υπερθερμίας, κρίνεται το ηλεκτρικό δυναμικό των κυτταρικών μεμβρανών. Συγκεκριμένα, το ηλεκτρικό δυναμικό των φυσιολογικών κυττάρων είναι περίπου 75 mV, ενώ των καρκινικών κυττάρων περίπου 15 mV. Δηλαδή, τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν χαμηλότερο διαμεμβρανικό δυναμικό σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα. Όμως, με την εφαρμογή ηλεκτρομαγνητικού πεδίου κοντά στο σώμα του ασθενούς, επάγονται μέσα στο σώμα του αρρώστου ηλεκτρικά φορτία, δηλαδή ιόντα, τα οποία εξαναγκάζουν το ηλεκτρικό δυναμικό των καρκινικών κυττάρων να ανέλθει και να φτάσει στα φυσιολογικά επίπεδα. Πολλά νεοπλασματικά κύτταρα δεν αντέχουν αυτή τη μεταβολή και πεθαίνουν, ενώ όσα επιβιώσουν μετατρέπονται σε καλοήγη, αφού δεν πολλαπλασιάζονται πια με ανεξέλεγκτο ρυθμό. Παράλληλα, ανάλογη με τη φόρτισή τους, είναι και η κατανομή των ιόντων (Na, K, Ca, Cl). Αυτό οδηγεί και σε διαφορά στη σύνθεση των εξωκυττάρων υγρών, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την τελείως διαφορετική αντίδρασή τους σε εξωτερικά ερεθίσματα^{4,5}.

Επίσης, ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των νεοπλασματικών κυττάρων είναι η απορρόφηση συγκεκριμένων συχνοτήτων^{45,46}. Συγκεκριμένα, τα φυσιολογικά κύτταρα απορροφούν συχνότητες περίπου 100 MHz, ενώ τα καρκινικά κύτταρα πάλλονται περίπου στα 10 MHz. Αυτή η επιλεκτική συχνότητα ταλάντωσης, συνεπάγεται μια επιλεκτική αύξηση της θερμοκρασίας του όγκου και συγκεκριμένα, στην περιοχή του εξωκυττάρου χώρου του νεοπλάσματος. Ακόμα και η ελάχιστη διαφορά στη θερμοκρασία, της τάξεως των 0.01°C, είναι ικανή με βάση τις μελέτες, να επηρεάσει τις διαδικασίες του μεταβολισμού και να αναστείλει τον περεταίρω πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων. Επομένως, η συχνότητα των 13.56 MHz, η οποία χρησιμοποιείται κατά την τοπική υπερθερμία στους 43°C, οδηγεί σε μια σειρά από συνέπειες, που με τη σειρά τους μπορούν να προκαλέσουν επιλεκτικά θάνατο των νεοπλασματικών κυττάρων. Παράλληλα, πρόκειται για συχνότητα, η οποία

αφήνει ανέπαφα τα φυσιολογικά κύτταρα, όμως επηρεάζει τα καρκινικά, αφού προκαλεί σε αυτά 13.56 εκατομμύρια ταλαντώσεις το δευτερόλεπτο. Επίσης, τα καρκινικά κύτταρα έχουν χαμηλότερη ηλεκτρική αντίσταση, που σημαίνει ότι επιτρέπουν την ευκολότερη διέλευση του ηλεκτρικού ρεύματος μέσα από αυτά⁴⁵.

Εξίσου σημαντικό ρόλο στον τρόπο δράσης της τοπικής υπερθερμίας, διαδραματίζει η έλλειψη λείων μυϊκών κυττάρων στους νεοπλασματικούς ιστούς⁴⁷. Δηλαδή, οι νεοπλασματικοί ιστοί εμφανίζουν μειωμένη θερμική αγωγιμότητα (σε περίπτωση θέρμανσης των καρκινικών ιστών, λόγω έλλειψης μυϊκών κυττάρων σε αυτούς, δεν υπάρχει η δυνατότητα διαστολής, ώστε να επιτευχθεί απαγωγή της θερμότητας). Αντίθετα, οι φυσιολογικοί ιστοί, οι οποίοι διαθέτουν λεία μυϊκά κύτταρα, όταν θερμανθούν διαστέλλονται, ώστε να πετύχουν απαγωγή της θερμότητας και να επανέλθουν πάλι στα φυσιολογικά επίπεδα. Στους καρκινικούς ιστούς όμως, δεν υπάρχει αυτή η δυνατότητα διαστολής, με αποτέλεσμα η θερμότητα να εγκλωβίζεται. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η επιλεκτική αύξηση της θερμοκρασίας του όγκου, μέσω εφαρμογής της υπερθερμίας. Επίσης, η υπερθερμία προκαλεί διαταραχή των μεταβολικών διεργασιών. Δηλαδή με την αύξηση της θερμοκρασίας, εγκαθίσταται οξεία κατάσταση υπεροξέωσης, με εξαιρετικά χαμηλό pH. Πρόκειται για μία κατάσταση την οποία τα νεοπλασματικά κύτταρα δεν προλαβαίνουν και δεν μπορούν να διαχειριστούν, με αποτέλεσμα να πεθαίνουν.

Σύμφωνα με τις πειραματικές μελέτες, στις σημαντικές δράσεις της υπερθερμίας ενάντια στη νεοπλασματική νόσο, συγκαταλέγεται η αύξηση της οξυγόνωσης και της αιμάτωσης του όγκου^{48,49}. Είναι γνωστό ότι η αρχιτεκτονική των αγγείων σε συμπαγείς όγκους είναι χαοτική. Τα αγγεία έχουν ελικοειδή μορφή, είναι διευρυμένα με ασύμμετρη διάμετρο και διαθέτουν εκτεταμένες διακλαδώσεις. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η αιματική ροή μέσα στα αγγεία του όγκου να εντοπίζεται μειωμένη, γεγονός που οδηγεί στη δημιουργία υποξικών περιοχών μέσα στον όγκο. Επίσης, τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν ανώμαλο σχήμα, αναπτύσσονται χωρίς αρχιτεκτονική δομή και προβάλλουν μέσα στον αυλό του αγγείου. Έτσι, δημιουργείται κατά κάποιον τρόπο μια ενδοθηλιακή διόγκωση, η οποία επίσης με τη σειρά της συμβάλλει στον περιορισμό της ροής του αίματος μέσα στα αγγεία του όγκου. Αυτή η κατάσταση υποξίας που δημιουργείται, λόγω της περιορισμένης αιματικής ροής, έχει ως άμεσο επακόλουθο τη μειωμένη παραγωγή ATP. Όμως με την εφαρμογή της υπερθερμίας, αυξάνεται η ροή του αίματος και κατ' επέκταση αυξάνεται και η οξυγόνωση μέσα στο νεοπλασματικό ιστό.

Επίσης, μία ακόμα πολύ σημαντική δράση της τοπικής υπερθερμίας, είναι η αντι-αγγειογενετική της ιδιότητα, η οποία οφείλεται στην ικανότητα αναστολής του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF- Vascular Endothelial Growth Factor). Άλλωστε, είναι ευρέως αποδεκτό ότι η λεμφαγγειογένεση που προκαλείται από τον όγκο, προέρχεται από τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF)-C ή/και (VEGF)-D, τα οποία με τη σειρά τους προέρχονται από την ενεργοποίηση του υποδοχέα

(VEGFR)-3. Αυτή η λεμφαγγειογένεση λοιπόν, είναι δυνατόν να οδηγήσει σε λεμφική μετάσταση. Υπάρχει μελέτη μέσα από την οποία φαίνεται ότι η τοπική υπερθερμία καταστέλλει σημαντικά την έκφραση του mRNA και της πρωτεΐνης του (VEGF)-C και -D. Δηλαδή, η τοπική υπερθερμία προκαλεί αναστολή της αύξησης του όγκου, έχει αντι-λεμφαγγειογενετικό ρόλο, καταστέλλοντας έτσι την έκφραση του (VEGF)-C και -D στον όγκο και ως εκ τούτου αναστέλλει και τη λεμφική μετάσταση⁵⁰. Βεβαίως υπάρχουν και άλλες μελέτες που υποστηρίζουν την ικανότητα της υπερθερμίας, στο να μειώνει το μεταστατικό δυναμικό των όγκων.

Σχετικά με την εφαρμογή της μεθόδου ισχύει, ότι η τοπική υπερθερμία εφαρμόζεται κάθε 72 ώρες, δηλαδή δύο φορές την εβδομάδα, για 20-25 συνεδρίες. Σε περίπτωση που ο ασθενής κάνει ακτινοθεραπείες, θα πρέπει η υπερθερμία να γίνει αμέσως μετά την ακτινοβολήση. Αν ο ασθενής λαμβάνει χημειοθεραπεία, τότε θα πρέπει η υπερθερμία να γίνει εντός δωδεκαώρου από τη λήψη του χημειοθεραπευτικού, ώστε να εξασφαλιστεί η συνεργική δράση. Η χρονική διάρκεια της τοπικής υπερθερμίας, αντιστοιχεί σε μία ώρα ανά συνεδρία^{45,47}.

3.3 ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΗ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ

Στην περιφερειακή υπερθερμία, διάφορες προσεγγίσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θέρμανση μεγάλων περιοχών ιστού, όπως σωματική κοιλότητα, όργανο ή άκρο, καθώς επίσης και για μεγάλους, με βαθιά εστίαση και ανεγχείρητους όγκους^{4,6,47}.

- Η προσέγγιση βαθύως ιστού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία νεοπλασιών στο σώμα, όπως η νεοπλασματική νόσος του τραχήλου της μήτρας ή της ουροδόχου κύστης. Οι εξωτερικοί εφαρμογείς τοποθετούνται γύρω από την κοιλότητα του σώματος ή το όργανο που πρόκειται να αντιμετωπιστεί και η ενέργεια μικροκυμάτων ή ραδιοσυχνότητας εστιάζεται στην περιοχή για να αυξήσει τη θερμοκρασία της.
- Οι τοπικές τεχνικές έγχυσης συνήθως χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία νεοπλασιών στα άνω και κάτω άκρα, όπως μελάνωμα ή νεοπλασματικών νόσων σε ορισμένα όργανα, όπως το ήπαρ ή ο πνεύμονας. Σε αυτήν τη διαδικασία, μέρος του αίματος του ασθενούς αφαιρείται, θερμαίνεται και στη συνέχεια επανεγχύεται πίσω στο άκρο ή το όργανο. Τα αντινεοπλασματικά φάρμακα χορηγούνται συνήθως κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας. Όταν εφαρμόζεται σε άκρα χωρίς κάποιο κυτταροτοξικό παράγοντα, η μέγιστη εφικτή θερμοκρασία είναι περίπου 43°C και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για περίπου δύο ώρες. Πιο χαμηλές θερμοκρασίες χρησιμοποιούνται όταν η διάχυση πραγματοποιείται σε συνδυασμό με κυτταροτοξικούς παράγοντες, ώστε να αποφευχθεί η φαρμακευτική τοξικότητα.

- Η συνεχής υπερθερμική περιτοναϊκή έγχυση (Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion - CHPP), επίσης γνωστή ως υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy - HIPEC), είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία νεοπλασιών στην περιτοναϊκή κοιλότητα, συμπεριλαμβανομένου του πρωτογενούς περιτοναϊκού μεσοθηλιώματος και του καρκίνου του στομάχου. Κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, θερμαινόμενα αντινεοπλασματικά φάρμακα ρέουν από μια συσκευή θέρμανσης μέσω της περιτοναϊκής κοιλότητας. Η θερμοκρασία της περιτοναϊκής κοιλότητας φτάνει τους 41-42°C.

3.4 ΟΛΟΣΩΜΑΤΙΚΗ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ

Η μέθοδος της ολοσωματικής υπερθερμίας χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου. Βέβαια, απαιτείται περισσότερος χρόνος για την αύξηση της θερμοκρασίας ολόκληρου του σώματος, σε σχέση με την τοπική εφαρμογή της μεθόδου. Ουσιαστικά, σκοπός της θεραπευτικής μεθόδου είναι η δημιουργία ενός τεχνητού πυρετού, αναπαράγοντας τα ευεργετικά αποτελέσματα αυτού. Εκτός από την πρόκληση πυρετού με τοξίνες ή παθογόνα, όλες οι υπόλοιπες μέθοδοι ολοσωματικής υπερθερμίας περιλαμβάνουν θέρμανση του σώματος από εξωτερική πηγή. Διάφορες ενεργειακές πηγές έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία, όπως μικροκύματα, ραδιοσυχνότητες, υπέρηχοι και υπέρυθη ακτινοβολία. Το πιο εξελιγμένο σύστημα χρησιμοποιεί υπέρυθη ακτινοβολία, φιλτραρισμένη από στρώμα νερού, με το πλεονέκτημα ότι αδρανοποιούνται οι επιβλαβείς για το δέρμα συχνότητες (UVA), η επιφάνεια του δέρματος δεν απορροφά σημαντική ποσότητα ενέργειας, και έτσι αυτή διεισδύει στο εσωτερικό του σώματος με ευκολία^{8,51}.

Η δράση της ολοσωματικής υπερθερμίας βασίζεται κατά κύριο λόγο στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, εναντίον των νεοπλασματικών κυττάρων. Συγκεκριμένα, η υπερθερμία ενισχύει τη δράση των T λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων. Τα T λεμφοκύτταρα μπορούν να δημιουργήσουν μία αποτελεσματική ανοσολογική ανταπόκριση, διότι εκτελούν ανοσολογική εποπτεία και ρύθμιση. Τα μακροφάγα με τη σειρά τους, μπορούν να ασκήσουν άμεση κυτταροτοξική δράση στα καρκινικά κύτταρα. Επίσης, η υπερθερμία αυξάνει τα επίπεδα ιντερλευκίνης II (IL-2, Interleukin-2) και ιντερφερόνης α (IFN-α, Interferon-α). Η ιντερλευκίνη II, είναι ένας ισχυρός διεγέρτης του πολλαπλασιασμού των T λεμφοκυττάρων και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αντικαρκινική θεραπεία, αφού ενισχύει τη κυτταρική ανοσία. Η ιντερφερόνη α, μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη του όγκου, την επανεμφάνιση και τη μετάστασή του, μέσω προαγωγής της απόπτωσης, αναστέλλοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική διαφοροποίηση. Επιπλέον, η υπερθερμία ενισχύει τη δράση των κυττάρων φυσικοί φονείς (NK cells- Natural Killer cells)⁵². Τα κύτταρα αυτά αποτελούν

την πρώτη γραμμή άμυνας, ενάντια σε παθογόνους μικροοργανισμούς και όγκους. Μαζί με τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, τα φυσικά κύτταρα φονιάδες χρησιμοποιούν υποδοχείς αναγνώρισης, ώστε να ανιχνεύσουν τα καρκινικά κύτταρα, να δράσουν πάνω σε αυτά και να εμποδίσουν την ανάπτυξή τους. Μεταξύ των άλλων, η υπερθερμία οδηγεί τα νεοπλασματικά κύτταρα στην παραγωγή πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs-heat shock proteins). Οι πρωτεΐνες αυτές ενεργοποιούν τα δενδριτικά κύτταρα και ενισχύουν τη δράση των Τ λεμφοκυττάρων. Έτσι δίνουν τη δυνατότητα στα δενδριτικά κύτταρα, στα Τ λεμφοκύτταρα και στα μακροφάγα, να διεισδύσουν στα καρκινικά κύτταρα και να διεγείρουν την παραγωγή κυτοκινών και συγκεκριμένα, ιντερφερόνης α (IFN-α), ιντερλευκίνης-12 (IL-12) και παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-Tumor necrosis factor). Τα δενδριτικά κύτταρα με τη σειρά τους φαγοκυτταρώνουν τα αποπτωτικά νεοπλασματικά κύτταρα⁵³.

Όπως προαναφέρθηκε, με την παραγωγή των HSPs στα καρκινικά κύτταρα, το ανοσοποιητικό σύστημα τα ανιχνεύει ως ξένα κύτταρα και κινητοποιεί τους μηχανισμούς καταστροφής⁵². Ωστόσο, επειδή οι πρωτεΐνες HS έχουν και προστατευτική δράση (προστατεύουν από την αλλοίωση της τριτοταγούς δομής των πρωτεϊνών από τη θέρμανση), η κατάχρηση υπερθερμίας αναπτύσσει θερμοαντοχή. Για το λόγο αυτό, η ολοσωματική υπερθερμία εκτελείται με ρυθμό μίας συνεδρίας ανά 3 έως 4 εβδομάδες για συνολικά τρεις συνεδρίες, ανάλογα με την περίπτωση και τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς. Η υπερθερμία ολόκληρου του σώματος χαρακτηρίζεται ως ακραία (extreme) όταν αναπτύσσει θερμοκρασίες σώματος 40-42°C για 1-2 ώρες, ως μέση (moderate) στους 39-40°C για 4-8 ώρες και ως ήπια στους 37-38.5°C⁴⁵. Βέβαια, τα νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ολοσωματική υπερθερμία θα πρέπει να εφαρμόζεται μέχρι τη θερμοκρασία των 39.8°C, η οποία θεωρείται απόλυτα ασφαλής για τον ασθενή και δε συνοδεύεται από επιπλοκές. Πάνω από τους 40°C, θεωρείται απαραίτητη η παρουσία καρδιολόγου και αναισθησιολόγου, για πιθανή χορήγηση ήπιας καταστολής στον ασθενή. Με αυτόν τον τρόπο αντιμετωπίζεται κυρίως ο μεταστατικός και ο γενικευμένος καρκίνος. Το γεγονός αυτό στηρίζεται στο ότι με τη θέρμανση σε πυρετικά επίπεδα διεγείρονται όλες οι εκφάνσεις του ανοσοποιητικού και η υψηλή θερμοκρασία διευκολύνει τη δράση των άλλων θεραπειών, ιδίως της χημειοθεραπείας και της ανοσοθεραπείας. Επίσης, τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι περισσότερο θερμοευαίσθητα από τα φυσιολογικά, διότι όπως αναλύθηκε προηγουμένως ο καρκίνος έχει μη φυσιολογικά νεο-αγγεία (με μη φυσιολογική δομή και ιδιότητες) και μέσα στους όγκους επικρατεί κυρίως αναερόβιος μεταβολισμός και μεταβολική οξέωση.

Η ολοσωματική υπερθερμία είναι σήμερα ευρύτερα αποδεκτή ως μια αποτελεσματική, μη τοξική θεραπευτική ιατρική πράξη, που συμπληρώνει την ανοσοθεραπεία, τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητά τους. Μάλιστα, λόγω της ανοσορύθμισης που προκαλεί χρησιμοποιείται και στην αντιμετώπιση αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ψωρίαση, αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα, ρευματισμό μαλακών μορίων,

και άλλων παθήσεων, όπως ινομυαλγία, αποκατάσταση από τραυματισμό, αρθροπάθειες, χρόνιες φλεγμονές. Επίσης, επιστημονικές εργασίες αποδεικνύουν τη χρησιμότητα της και στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

3.5 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑΣ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η υπερθερμία συνδυάζεται και έχει συνεργική δράση τόσο με τη χημειοθεραπεία, όσο και με την ακτινοβολία, αυξάνοντας σημαντικά τα θεραπευτικά αποτελέσματα. Συγχρόνως, μειώνει τις υποτροπές, βελτιώνει την ποιότητα ζωής, παρατείνει το χρόνο επιβίωσης και περιορίζει τις παρενέργειες των κλασσικών θεραπειών. Στόχος της υπερθερμίας δεν είναι να αντικαταστήσει τις γνωστές έως τώρα αντineοπλασματικές θεραπείες, αλλά να δράσει συμπληρωματικά με αυτές. Επίσης, ο συνδυασμός της υπερθερμίας (<43°C) με ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, οδηγεί σε πολύ καλά αποτελέσματα όσον αφορά την αιμάτωση και την οξυγόνωση του όγκου.

Η συνδυασμένη χρήση περιφερειακής υπερθερμίας με συστηματική χημειοθεραπεία έχει σημαντική επίδραση στη θεραπεία του καρκίνου, κυρίως επειδή η τοπική παροχή θερμότητας θα μπορούσε να ενισχύσει την κυτταροτοξική δράση των αντικαρκινικών φαρμάκων εντός καθορισμένης περιοχής στόχου. Προς το παρόν, η στοχευμένη θεραπεία με αντineοπλασματικά φάρμακα μπορεί να επιτευχθεί μόνο όταν χορηγούνται τοπικά ή ενδοαρτηριακά. Υπάρχουν επίσης στοιχεία που υποδηλώνουν ότι οι κυτταροτοξικές επιδράσεις της υπερθερμίας και των αντineοπλασματικών φαρμάκων μπορεί να αποδειχθούν συμπληρωματικές⁵. Συγκεκριμένα, καρκινικά κύτταρα που βρίσκονται σε λιγότερο καλά αγγειοποιημένες περιοχές ενός όγκου, όπως το κέντρο του όγκου, μπορεί να είναι σχετικά ανθεκτικά στη συστηματική χημειοθεραπεία επειδή εκτίθενται σε χαμηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης φαρμάκων. Το πλεονέκτημα της υπερθερμίας είναι ότι σκοτώνει τα κύτταρα πιο αποτελεσματικά σε χαμηλό pH και στο υποξικό περιβάλλον του πυρήνα του όγκου. Ακόμη, σε συμπαγείς όγκους, το αγγειακό σύστημα είναι χαοτικό, γεγονός που οδηγεί επίσης σε περιοχές με υποξία και χαμηλά επίπεδα pH, σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς ιστούς. Αυτές οι συνθήκες καθιστούν τα κύτταρα πιο ευαίσθητα στις κυτταροτοξικές επιδράσεις της υπερθερμίας. Έτσι, η θερμοκρασία που επιτυγχάνεται σε κακώς αγγειοποιημένες περιοχές του όγκου, μπορεί να είναι υψηλότερη λόγω της λιγότερο αποτελεσματικής ψύξης του αίματος που κυκλοφορεί. Ένα άλλο πιθανό όφελος είναι ότι η περιφερειακή υπερθερμία στους 40–43°C προκαλεί αύξηση της παροχής αίματος στον όγκο. Επομένως, η αυξημένη ροή αίματος και η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, λόγω της υπερθερμίας, είναι κρίσιμοι παράγοντες για τη διάχυση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Συγχρόνως, η υπερθερμία αυξάνει την ταχύτητα των φαρμακευτικών βιοχημικών αντιδράσεων. Αξιοσημείωτο δε είναι, ότι η υπερθερμία ενισχύει τη δράση της χημειοθεραπείας κατά 5 έως 7 φορές, που σημαίνει ότι απαιτείται μικρότερη δόση χημειοθεραπευτικού για την επίτευξη του ίδιου αποτελέσματος.

Εργαστηριακές και *in vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός εφαρμογής υπερθερμίας και χημειοθεραπείας οδηγεί σε αυξημένες κυτταροτοξικές επιδράσεις πολλών αντινεοπλασματικών φαρμάκων, όπως σισπλατίνη, ανθρακυκλίνες, κυκλοφωσφαμίδη, βλεομυκίνη, μυτομυκίνη κ.ά^{8,45}. Η βέλτιστη θερμοκρασία για την ενίσχυση της κυτταροτοξικότητας του φαρμάκου είναι συνήθως μεταξύ 40.5°C και 43°C. Μάλιστα, για τη βλεομυκίνη και την αδριαμυκίνη, υπάρχει θερμοκρασία έναρξης περίπου 42.5°C έως 43°C προκειμένου να επιτευχθεί η ενίσχυση. Οι αντιμεταβολίτες (π.χ. 5-φθοροδεοξουριδίνη και μεθοτρεξάτη) ή οι ταξάνες έχουν ανεξάρτητες αλληλεπιδράσεις με την υπερθερμία. Σε γενικές γραμμές, η πιο αποτελεσματική αλληλουχία θερμότητας-φαρμάκου είναι η χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής αμέσως πριν από τη διανομή θερμότητας. Οι πιθανοί μηχανισμοί της επαγόμενης από θερμότητα αύξησης της κυτταροτοξικότητας του φαρμάκου περιλαμβάνουν τη βελτιωμένη παροχή φαρμάκου στον όγκο λόγω αυξημένης αιμάτωσης, αυξημένης ενδοκυτταρικής λήψης φαρμάκων και αυξημένου ρυθμού αντίδρασης φαρμάκων με κυτταρικούς στόχους (π.χ. αυξημένη αλκυλίωση φαρμάκου, αυξημένη βλάβη στο DNA).

Παράλληλα, μία από τις πιο ελπιδοφόρες πτυχές της υπερθερμίας στη θεραπεία του καρκίνου είναι η ικανότητα εξάλειψης των ανθεκτικών σε ακτινοβολία νεοπλασματικών κυττάρων. Η βάση γι' αυτό το αποτέλεσμα είναι ότι η υπερθερμία έχει την ικανότητα να σκοτώνει κύτταρα που βρίσκονται υπό συνθήκες υποξίας, χαμηλού pH και αυτά που βρίσκονται στη φάση S της κυτταρικής διαίρεσης, δηλαδή όλες οι συνθήκες που καθιστούν τα κύτταρα ανθεκτικά στην ακτινοβολία. Με την εφαρμογή υπερθερμίας, βελτιώνεται η οξυγόνωση εντός του όγκου, λόγω της βελτιωμένης αιματικής ροής και ως εκ τούτου ενισχύεται και η δράση της ακτινοβολίας. Δηλαδή επιτυγχάνεται αυξημένη ακτινο-ευαισθησία, λόγω αυξημένης οξυγόνωσης. Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τη ραδιοευαισθητοποίηση που προκαλείται από τη θερμότητα δεν είναι εξ ολοκλήρου κατανοητοί, ιδιαίτερα για ήπιες θερμοκρασίες. Για θερμοκρασίες 43°C και άνω, η καταστροφή των πυρηνικών πρωτεϊνών θεωρείται κρίσιμο γεγονός. Επιπλέον, η υπερθερμία παρεμβαίνει στην αποκατάσταση βλάβης του DNA που προκαλείται από ακτινοβολία. Ειδικότερα, η ακτινοβολία παράγει ελεύθερες ρίζες, οι οποίες καταστρέφουν το DNA των νεοπλασματικών κυττάρων, ενώ η υπερθερμία εμποδίζει την επιδιόρθωση των βλαβών που προκαλούνται. Άλλη μία απόδειξη λοιπόν, ότι οι δράσεις υπερθερμίας και ακτινοβολίας αλληλοσυμπληρώνονται, γεγονός που καθιστά την υπερθερμία ως έναν από τους πιο γνωστούς και αποτελεσματικούς ευαισθητοποιητές ακτινοβολίας. Επίσης, *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η υπερθερμία ενισχύει τη δράση της ακτινοβολίας κατά 1.2 έως 5 φορές. Επομένως, χρειάζεται μικρότερη δόση ακτινοβολίας για την επίτευξη του ίδιου αποτελέσματος, κάτι το οποίο έχει ιδιαίτερη σημασία, διότι η μικρότερη δόση συνοδεύεται και από μικρότερη τοξικότητα (η οποία οφείλεται στην ακτινοθεραπεία)^{5,8}.

Αφενός, οι ακτινοβολίες καταστρέφουν θανάσιμα τον όγκο των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, αφετέρου μπορούν επίσης να προκαλέσουν

αυξημένη έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Ο VEGF είναι γνωστό, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ότι είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας αγγειογένεσης, με την ικανότητα ελέγχου της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων, ιδιαίτερα όταν συν-εκφράζεται με το γονίδιο P53. Ωστόσο, η υπερθερμία μπορεί να καταστείλει την έκφραση της παραγωγής VEGF που προέρχεται από τον όγκο και έτσι, αναστέλλεται ο πολλαπλασιασμός της αναδιαμόρφωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων και της εξωκυτταρικής μήτρας στα αγγεία, γεγονός που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αντι-αγγειογένεση των όγκων. Με αυτόν τον τρόπο, η υπερθερμία μπορεί να εξαλείψει ή να περιορίσει σημαντικά τις παρενέργειες της ακτινοβολίας στην έκφραση του VEGF.

Επίσης είναι γεγονός, ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα και η νεοπλασματική νόσος μπορούν να αντιμετωπιστούν μέσω ανοσοδιέγερσης. Τα Apo και Nec κύτταρα είναι ισχυροί ρυθμιστές του ανοσοποιητικού συστήματος και συμβάλλουν στις αντιφλεγμονώδεις και προφλεγμονώδεις αντιδράσεις αντίστοιχα⁵⁴. Ο συνδυασμός υπερθερμίας και ακτινοθεραπείας, απελευθερώνει το σήμα κινδύνου HMGB1. Συνεπώς, η ήπια υπερθερμία μπορεί να ενεργοποιήσει ορισμένες αποκρίσεις του ανοσοποιητικού συστήματος, κάτι που θα μπορούσε επίσης να παρέχει προστασία έναντι της ανάπτυξης όγκων. Οι μοριακοί μηχανισμοί που ευθύνονται για τη βελτιωμένη αντίδραση της ανοσίας, μετά από εφαρμογή υπερθερμίας, περιλαμβάνουν την παραγωγή των HSPs (πρωτεϊνών θερμικού σοκ), την ενεργοποίηση αντιγόνων και τις αλλαγές στη διακίνηση των λεμφοκυττάρων⁵⁵. Η κατανόηση αυτών των διαδικασιών που προκαλούνται από την υπερθερμία, μπορεί να χρησιμεύσει ως βάση για την ανάλυση των τρεχουσών κλινικών δοκιμών, καθώς και στο σχεδιασμό μελλοντικών δοκιμών στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Βέβαια, υπάρχουν ήδη ορισμένα διαθέσιμα δεδομένα πειραματικών μελετών που υποστηρίζουν την ενίσχυση της ανοσοθεραπείας της νεοπλασματικής νόσου με την εφαρμογή υπερθερμίας.

3.6 ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Τα ποσοστά εμφάνισης τοπικών υποτροπών της νεοπλασματικής νόσου του μαστού μετά από μαστεκτομή έχουν αναφερθεί αρκετά υψηλά, να αγγίζουν το 45%. Αυτό το υψηλό ποσοστό αποτυχίας μπορεί να μειωθεί σε 2-15% με την προσθήκη ακτινοθεραπείας μετά από μαστεκτομή (PMRT – Post-Mastectomy Radiation Therapy) και συνήθως χημειοθεραπείας, με αντίστοιχη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης. Με τις ακτινοευαισθητοποιητικές της ιδιότητες, η υπερθερμία μειώνει τη δόση ακτινοβολίας που απαιτείται για να επιτευχθεί ανθεκτικός τοπικός έλεγχος, ο οποίος με τη σειρά του έχει πιθανές επιπτώσεις σε μειωμένες μακροπρόθεσμες τοξικότητες σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ακτινοθεραπείας. Η προσθήκη ταυτόχρονης χημειοθεραπείας στην υπερθερμία και την ακτινοθεραπεία, που αποτελεί τη θερμοχημειοακτινοθεραπεία (ThChRT – Thermo-Chemo-Radiotherapy), έχει

αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές φάσης I/II από αρκετούς ερευνητές και βρέθηκε να είναι καλά ανεκτή, με ικανοποιητική επιτυχία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

4.1 ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση στοχεύει στη διερεύνηση του ρόλου της υπερθερμίας και της συνεργατικής δράσης της, σε ασθενείς που πάσχουν από νεοπλασματική νόσο του μαστού, όταν εφαρμόζεται συνδυαστικά με ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία ή/και κάποιας μορφής χειρουργική εκτομή. Επιπλέον, η μελέτη και η καταγραφή των παραγόντων που σχετίζονται και συμβάλλουν στην καλύτερη και πιο αποδοτική εφαρμογή της, καθώς και η διερεύνηση των πιθανών επιπτώσεων από την εφαρμογή της, συναποτελούν στόχους της συγκεκριμένης μελέτης.

4.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μεθοδολογία της ανασκόπησης έγινε βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών PRISMA. Για τη διεξαγωγή της μελέτης πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane Library, Ingenta Connect, CINAHL και Scopus για τα έτη 2009-2020. Η αναζήτηση διήρκησε από 25/6/2020 έως 15/7/2020.

Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν breast neoplasm, breast cancer, hyperthermia, fever σε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς αυτών.

Κριτήρια επιλογής για την ένταξη μελετών στην ανασκόπηση τέθηκαν τα εξής:

- Αξιολόγηση αποκλειστικά των εννοιών υπερθερμία και ογκοθερμία
- Πρωτογενείς έρευνες
- Δείγμα αποτελούμενο από ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή, μεταστατικό και υποτροπιάζοντα καρκίνο μαστού
- Μελέτες που αφορούν τη χρήση της υπερθερμίας σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, όπως ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, χειρουργική εκτομή
- Χρήση κατάλληλων και σταθμισμένων εργαλείων
- Χρονολογία δημοσίευσης από 1/1/2009 έως 20/6/2020

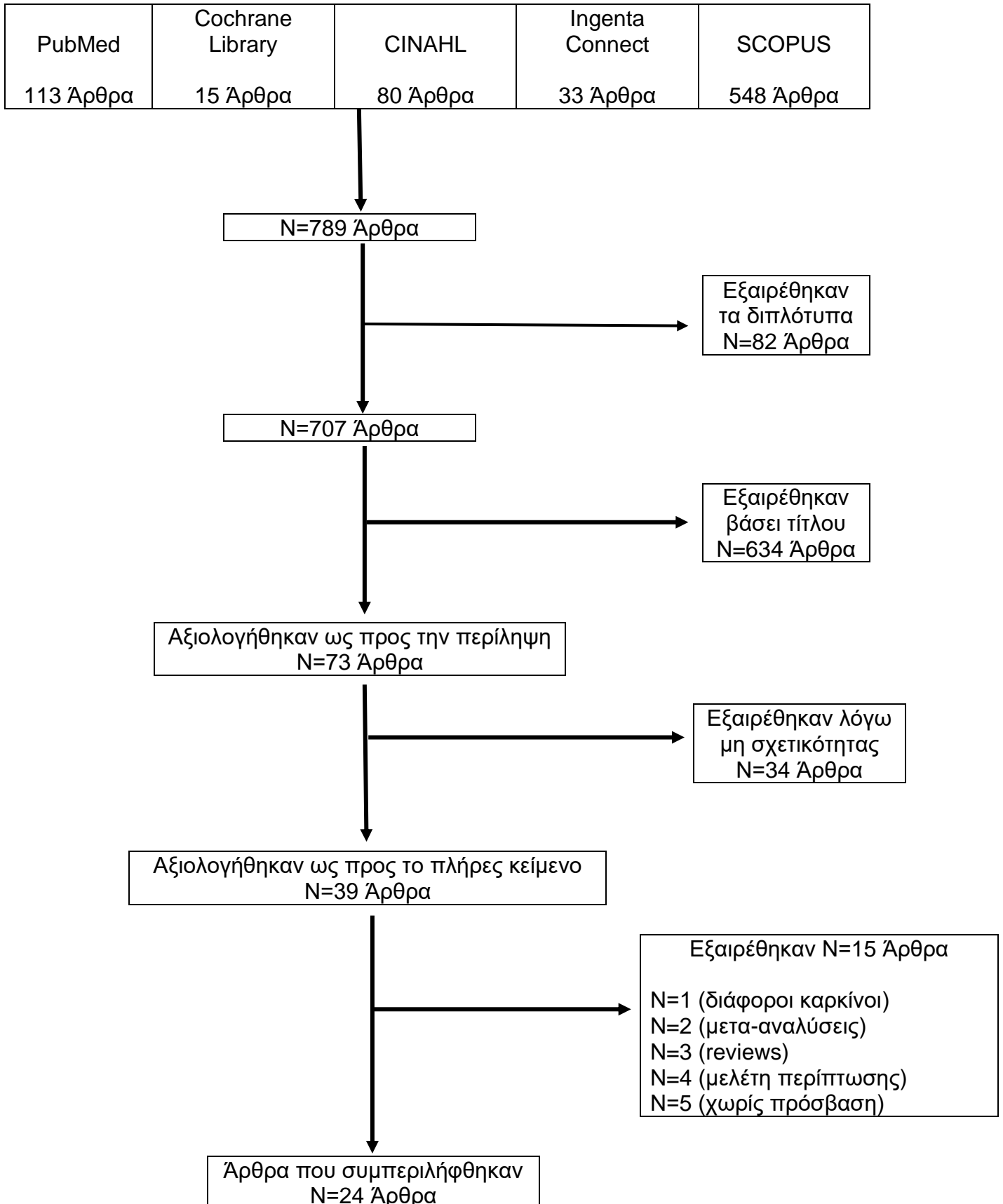
Κριτήρια αποκλεισμού μελετών από την ανασκόπηση τέθηκαν τα εξής:

- Αξιολόγηση παρεμφερών εννοιών
- Άρθρα βιβλιογραφικής ανασκόπησης, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις, μελέτες περιπτώσεων

- Δείγμα αποτελούμενο από ασθενείς με διάφορα είδη καρκίνου
- Μελέτες που αφορούσαν κυτταρικές σειρές (in vitro και ex vivo)

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας, συνολικά 39 άρθρα αξιολογήθηκαν ως προς το πλήρες κείμενό τους. Από αυτά, εξαιρέθηκαν 1 γιατί αφορούσε ασθενείς με άλλα είδη καρκίνου, 4 γιατί αφορούσαν τη μελέτη κλινικών περιπτώσεων, 3 γιατί αποτελούσαν ανασκοπήσεις (systematic reviews) και 2 διότι αποτελούσαν μετα-αναλύσεις (meta-analysis). Δυστυχώς δεν κατέστη δυνατή η αξιολόγηση 5 άρθρων, καθώς ήταν αδύνατη η πρόσβαση σε αυτά. Εν τέλει, στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 24 μελέτες.

4.3 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5:

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 5.1 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των μελετών που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση. Πιο συγκεκριμένα, οι μελέτες αυτές αναλύονται συνοπτικά ως προς τη μεθοδολογία, τη διάρκεια, τον τρόπο υπερθερμίας που χρησιμοποιήθηκε, το μέγεθος του δείγματος, το σκοπό και τα αποτελέσματά τους. Στις μελέτες οι ασθενείς έδωσαν ενυπόγραφα την ενημερωμένη συναίνεση τους να συμμετάσχουν, όπου κρίθηκε αναγκαίο, και ως δείκτης στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε $p < 0.05$. Επίσης, στα αποτελέσματα των μελετών, με βάση τον ΠΟΥ, ως *ολική απόκριση (complete response-CR)* ορίστηκε η εξαφάνιση κάθε διαταραχής στην περιοχή του όγκου για τουλάχιστον 2 μετρήσεις σε ξεχωριστές επισκέψεις σε τουλάχιστον 4 εβδομάδες, ως *μερική απόκριση (partial response-PR)* η $>50\%$ μείωση της πυκνότητας του όγκου, ως *προοδευτική νόσος (progressive disease-PD)* χαρακτηρίστηκε η αύξηση των μετρήσιμων διαταραχών και ως *σταθερή νόσος (stable disease-SD)* όταν δεν υπήρχε μείωση στο καρκίνωμα για να θεωρηθεί μερική απόκριση, ούτε αύξηση για να θεωρηθεί προοδευτική. Επιπλέον, ως *τοπικός έλεγχος του όγκου (local control-LC)* ορίστηκε η έλλειψη προόδου στην περιοχή θεραπείας, μετά τη μέγιστη ανταπόκριση που επιτεύχθηκε μετά τη θεραπεία, η *διάρκεια του τοπικού ελέγχου* προσδιορίστηκε από την ημερομηνία έναρξης της θεραπείας έως την πρώτη παρατήρηση εξέλιξης του όγκου εντός της θεραπείας, ή κρίθηκε την ημέρα του θανάτου ή στην τελευταία παρακολούθηση. Ακόμη, η *συνολική επιβίωση (overall survival-OS)* ορίστηκε ως ο χρόνος από την αρχή της θεραπείας μέχρι το θάνατο από οποιαδήποτε αιτία, ή την τελευταία παρακολούθηση των ασθενών που επιβίωσαν. Ορισμένες μελέτες για την αξιολόγηση της κλινική απόκρισης χρησιμοποίησαν τα κριτήρια RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Επίσης, η τοξικότητα αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ή CTC (Common Terminology Criteria) του NCI.

Πίνακας 5.1

Μελέτη – Έτος – Χώρα	Μεθοδολογία	Διάρκεια	Τύπος ΥΘ	Μέγεθος Δείγματος	Σκοπός	Αποτελέσματα
Mykhailo Yu Klimanov et al 2018 Ουκρανία ⁵⁶	Διαχρονική Μελέτη - Σύγκριση με ομάδα ελέγχου	T1: η στιγμή της διάγνωσης T2: ολοκλήρωση θεραπείας	Περιφερειακή Επαγωγική Μέτρια ΥΘ	N=103 Oπ=53 Oε=50	<u>Διερεύνηση</u> αποτελεσματικότητας συνδυασμού ΥΘ και ΧΜΘ σε ΚΜ με ηπατικές μεταστάσεις	Ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ διάγνωσης ΚΜ και ανάπτυξη ΗΜ είναι περίπου 8.51 μήνες στην ΟΠ και αντίστοιχα 4.32 μήνες στην ΟΕ
Sabine Oldenborg et al 2019 Ολλανδία ⁵⁷	Αναδρομική Μελέτη σε 2 ιστοιτούτα	Ιστοιτούτο Α: 1988-2001 Ιστοιτούτο Β: 1988-2005	Τοπική ΥΘ μέσω ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων με μικροεφαρμογείς επαφής	N _A =78 N _B =78	<u>Σύγκριση</u> των μακροπρόθεσμων θεραπευτικών αποτελεσμάτων συνδυασμού ΥΘ και εκ νέου ΑΚΤΘ μετά από χ/ο σε τοπικό υποτροπιάζοντα ΚΜ	1) Τα ποσοστά του τοπικού ελέγχου εντός 5 ετών ήταν παρόμοια 2) Έως 2 φορές πιο μεγάλη η τοξικότητα στο ιστοιτούτο Α
Sumeeta Varma et al 2012 Αμερική ⁵⁸	Τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή - Συγχρονική Μελέτη	T1: πριν την έναρξη θεραπείας T2: με την ολοκλήρωση θεραπείας (1 μήνα από την έναρξη) T3: 3 μήνες μετά την	Τοπική επιφανειακή ΥΘ με υπερήχους	N=57	<u>Διερεύνηση</u> των επιπτώσεων της ΥΘ στο δέρμα	1) 25 ασθενείς εμφάνισαν υγρή απολέπιση 2) 35 ασθενείς εμφάνισαν νοσηρότητα $\geq 2^{\text{ου}}$ βαθμού

		ολοκλήρωση				
Marcus Notter et al 2020 Ελβετία, Γερμανία ⁵⁹	Αναδρομική Μελέτη	09/2009- 09/2019	Επιφανειακή ΥΘ χρησιμοποιώντας υπέρυθρες-Α φιλτραρισμένες με νερό	N=201	<u>Διερεύνηση</u> θεραπευτικών αποτελεσμάτων ΥΘ και εκ νέου ΑΚΤΘ	1) Νέο σύστημα ταξινόμησης ΤΥΚΜ βάσει μεγέθους 2) Μείωση της δόσης ακτινοβολίας 3) Περιορισμός της τοξικότητας στο δέρμα
C. De-Colle et al 2019 Γερμανία ⁶⁰	Διαχρονική Μελέτη Παρατήρησης	T1: αρχική διάγνωση T2: υποτροπή και έναρξη θεραπείας με ΥΘ T3: ολοκλήρωση θεραπείας	Επιφανειακή Τοπική ΥΘ με 1 ή 2 πεδία εφαρμογής	N ₁ =21 (T1) αλλά N ₂ =18 (T3)	<u>Διερεύνηση</u> : 1) ρόλου ΥΘ συνδυαστικά με εκ νέου ΑΚΤΘ σε υποτροπιάζοντα ΚΜ 2) τοπικού ελέγχου του όγκου	1) 2 ασθενείς εμφάνισαν τοπικές υποτροπές 2) 10 ασθενείς εμφάνισαν συστημική προοδευτική νόσο
Sabine Oldenburg et al 2017 Ολλανδία ⁶¹	Αναδρομική Μελέτη σε 2 ινστιτούτα	1982-2005	Επιφανειακή ΥΘ μέσω ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων με μικροεφαρμογείς επαφής	N _{AMC} =155 N _{BVI} =14	<u>Αξιολόγηση</u> της ανακουφιστικής επίδρασης ως προς: 1) κλινική έκβαση 2) τοξικότητα σε ΚΜ «en cuirasse»	1) Το συνολικό ποσοστό κλινικής απόκρισης είναι 72% 2) 33% των ασθενών εμφάνισαν οξεία τοξικότητα βαθμού ≥3
Akke Bakker et al	Αναδρομική Μελέτη	2010-2014	Επιφανειακή ΥΘ μέσω	N=262	<u>Διερεύνηση</u> : 1) σχέσης μεταξύ	1) 68 ασθενείς εμφάνισαν TSD

2017 Ολλανδία ⁶²	Παρατήρησης		ηλεκτομαγνητικών κυμάτων με μικροεφαρμογείς επαφής και θερμαινόμενο νερό		θερμικής βλάβης δέρματος (TSD) με τη θερμοκρασία και το χρόνο 2) αν το ιστορικό προηγούμενων θεραπειών αποτελεί παράγοντα κινδύνου για TSD	όταν εκτέθηκαν σε υψηλή θερμοκρασία 2) 70% των TSD ήταν πάνω ή κοντά σε ουλώδη ιστό
Zeljko Vujaskovic et al 2010 Αμερική ⁶³	Κλινική Δοκιμή Φάσης I/II	T1: έναρξη θεραπείας T2: ολοκλήρωση θεραπείας T3: 6 χρόνια μετά	Duke Breast Applicator System	N=47	<u>Εκτίμηση</u> ασφάλειας/ανεκτικότη- τας και <u>καθορισμός</u> έκβασης του συνδυασμού ΥΘ και ΧΜΘ	1) 9% των ασθενών εμφάνισαν τοξικότητα στο δέρμα από την ΥΘ (θερμικό έγκαυμα) 2) το ποσοστό της συνολικής κλινικής απόκρισης είναι 72%
Sharvari Dharmaiah et al 2019 Αμερική ⁶⁴	Συγχρονική Μελέτη	T1: εμφάνιση υποτροπής και έναρξη θεραπείας T2: 4-6 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση	Επιφανειακή ΥΘ με μικροκύματα (BSD 500)	N=36	<u>Εκτίμηση:</u> 1) τοπικού ελέγχου του όγκου 2) επιδράσεων ΥΘ και ΑΚΤ σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ΚΜ	1) 22 ασθενείς παρουσίασαν απόκριση στη θεραπεία 2) οι πιο συχνές οξείες ή χρόνιες παρενέργειες είναι 1 ^{ου} -2 ^{ου} βαθμού
Timothy M. Zagar et al	Αναδρομική Μελέτη	02/1995- 06/2007	Εφαρμογείς	N=27	<u>Προσδιορισμός:</u> 1) επιβίωσης χωρίς	1) Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε τοπική

2010 Αμερική ⁶⁵			σπειροειδούς ταινίας μικροκυμάτων και υπέρηχοι		τοπική πρόοδο και διάρκεια αυτής 2) εμφάνισης μεταστάσεων 3) τοξικότητας λόγω εφαρμογής ΥΘ, ΑΚΤΘ και ΧΜΘ σε ΚΜ με υποτροπές στο θωρακικό τοιχώμα	πρόοδο του όγκου 2) 22 ασθενείς παρουσίασαν οξεία τοξικότητα 1 ^{ου} -2 ^{ου} βαθμού
Daigo Yamamoto et al 2016 Ιαπωνία ⁶⁶	Σύγκριση με ομάδα ελέγχου - Αναδρομική Μελέτη	04/2004- 03/2015	Τοπική Επιφανειακή ΥΘ με ραδιοσυχνότητα μέσω ζεύγους ηλεκτροδίων (Thermotron RF-8)	N ₁ =43 (ΟΕ) εκ των οποίων N ₂ =5 (ΟΠ)	<u>Διερεύνηση:</u> 1) αποτελεσματικότητ ς του συνδυασμού ΥΘ και ΧΜΘ 2) ρόλου ανίχνευσης του δείκτη Ki67	1) το 80% των ασθενών εμφάνισαν μερική κλινική απόκριση 2) αλλαγές στην ποσότητα του δείκτη Ki67
Sabine Oldenborg et al 2010 Ολλανδία ⁶⁷	Αναδρομική Μελέτη	1988-2001	Τοπική ΥΘ μέσω ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων με μικροεφαρμογείς επαφής	N=78	<u>Ανάλυση:</u> 1) θεραπευτικής επίδρασης 2) τοξικότητας συνδυασμού ΥΘ και ΑΚΤΘ σε ΤΥΚΜ	1) 66% των ασθενών είχαν 3ετή επιβίωση 2) 65% των ασθενών είχαν 5ετή συνολικό τοπικό έλεγχο του όγκου 3) 41% των ασθενών παρουσίασαν ήπια

						παράπονα κατά τη διάρκεια της ΥΘ
Tamer Refaat et al 2015 Αμερική ⁶⁸	Αναδρομική Μελέτη	01/1991-12/2007	Τοπική ΥΘ με επιφανειακούς ή διάμεσους εφαρμογείς	N=127	<u>Αξιολόγηση:</u> 1) απόκρισης στη θεραπεία 2) τοπικού ελέγχου του όγκου 3) επιβίωσης συνδυασμού ΥΘ και ΑΚΤΘ σε τοπικά προοδευτικό ή υποτροπιάζοντα ΚΜ	1) 111 ασθενείς εμφάνισαν απόκριση στη θεραπεία 2) 70 ασθενείς πέτυχαν τοπικό έλεγχο του όγκου 3) η διάμεση διάρκεια συνολικής επιβίωσης είναι 16 μήνες
Niloy R. Datta et al 2015 Ελβετία ⁶⁹	Αναδρομική Μελέτη	2006-2013	Τοπική ΥΘ με μονάδα επιφανειακής ΥΘ μέσω μικροκυμάτων	N=24	<u>Αξιολόγηση:</u> 1) ασφάλειας 2) αποτελεσματικότητας ΥΘ και εκ νέου-ΑΚΤΘ σε προ-ακτινοβολημένους ΤΥΚΜ	1) 91.7% το συνολικό αντικειμενικό ποσοστό απόκρισης 2) 4.1% των ασθενών εμφάνισε 3 ^{ου} βαθμού οξεία νοσηρότητα δέρματος
M. Notter et al 2016 Γερμανία ⁷⁰	Διαχρονική Μελέτη	T1: αρχική διάγνωση T2: έναρξη θεραπείας T3: έως 8 εβδομάδες	Επιφανειακή ΥΘ χρησιμοποιώντας υπέρυθρες-Α φιλτραρισμένες με	N=73	<u>Αξιολόγηση:</u> 1) αποτελεσματικότητας 2) τοξικότητας συνδυασμού ΥΘ και	1) 48 ασθενείς εμφάνισαν ολική κλινική απόκριση 2) 32 ασθενείς από τους ανωτέρω πέτυχαν τοπικό

		από την ολοκλήρωση της θεραπείας	νερό		εκ νέου ΑΚΤΘ σε μεγάλο μέγεθος υποτροπιάζοντες ΚΜ	έλεγχο του όγκου 3) σε 60 ασθενείς δεν παρατηρήθηκαν οξείες παρενέργειες
Marianne Linthorst et al 2015 Ολλανδία ⁷¹	Διαχρονική Μελέτη	T1: αρχική διάγνωση T2: έναρξη θεραπείας T3: ολοκλήρωση θεραπείας (χρόνος διάμεσης παρακολούθησης: 32 μήνες)	Τοπική Επιφανειακή ΥΘ μέσω μικροκυμάτων (Lucite Cone Applicators)	N=248	<u>Αξιολόγηση:</u> 1) αποτελεσματικότητας 2) παρενεργειών ΥΘ και εκ νέου ΑΚΤΘ σε ανεγχείρητους μακροσκοπικούς ΤΥΚΜ	1) 70% των ασθενών είχε ολική κλινική απόκριση 2) η διάμεση διάρκεια τοπικού ελέγχου του όγκου είναι 15 μήνες 3) 57 ασθενείς εμφάνισαν θερμικά εγκαύματα
Marianne Linthorst et al 2013 Ολλανδία ⁷²	Αναδρομική Μελέτη	1993-2010	Επιφανειακή ΥΘ μέσω μικροκυμάτων (Lucite Cone Applicators)	N=198	<u>Εκτίμηση:</u> 1) αποτελεσματικότητας 2) ανεπιθύμητων ενεργειών συνδυασμού ΥΘ και εκ νέου ΑΚΤΘ σε ΤΥΚΜ	1) 55% των ασθενών παρέμειναν ζωντανοί με διάμεση παρακολούθηση 42 μηνών 2) 5 ασθενείς παρουσίασαν οξεία τοξικότητα 3 ^{ου} βαθμού λόγω ΥΘ
Sabine Oldenburg et al	Αναδρομική Μελέτη σε 2	1982-2005	Τοπική ΥΘ μέσω	N _{AMC} =301	<u>Περιγραφή:</u> 1) μακροπρόθεσμου	1) το συνολικό ποσοστό κλινικής

2015 Ολλανδία ⁷³	Ινσιπούτα		ηλεκτρομαγνητικώ ν κυμάτων με μικροεφαρμογείς επαφής	N _{BVI} =113	τοπικού ελέγχου 2) νοσηρότητας 3) παραγόντων που επηρεάζουν τα ανωτέρω σε ανεγχείρητους και προηγουμένως ακτινοβολημένους ΤΥΚΜ	ανταπόκρισης ήταν 86% 2) 25% των ασθενών πέτυχε 3ετή τοπικό έλεγχο του όγκου 3) 13% των ασθενών εμφάνισε οξεία τοξικότητα λόγω ΥΘ
A. Auoragh et al 2016 Γερμανία ⁷⁴	Αναδρομική Μελέτη	2004-2011	Τοπική ΥΘ μέσω μικροκυμάτων	N=18	<u>Διερεύνηση:</u> 1) κλινικών αποτελεσμάτων και 2) τοξικότητας εφαρμογής ΥΘ και βραχυθεραπείας διάσωσης	1) 22% συνολική 5ετής επιβίωση 2) 22% με οξεία ραδιοδερματίτιδα
Sabine Oldenborg et al 2016 Ολλανδία ⁷⁵	Αναδρομική Μελέτη σε 2 ινσιπούτα	1982-2005	Τοπική ΥΘ μέσω ηλεκτρομαγνητικώ ν κυμάτων με μικροεφαρμογείς επαφής	N _{AMC} =152 N _{BVI} =82	<u>Προσδιορισμός</u> επίδρασης παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση πλευριτικών καταγμάτων	Η αύξηση των συνεδριών ΥΘ/εβδομάδα δεν αυξάνει τον κίνδυνο καταγμάτων
Curt Heese et al 2012 Αμερική ⁷⁶	Αναδρομική Μελέτη	04/2008- 05/2011	Τοπική Επιφανειακή ΥΘ χρησιμοποιώντας	N=39	<u>Προσδιορισμός:</u> 1) κλινικού οφέλους 2) σημαντικού κλινικού οφέλους από τη χρήση ΥΘ	1) στο 56% των ασθενών παρατηρήθηκε κλινικό όφελος 2) στο 17%

			BSD 500		σε τοπικά προοδευτικό ΚΜ	παρατηρήθηκε σημαντικό κλινικό όφελος
Marianne Linthorst et al 2012 Ολλανδία ⁷⁷	Αναδρομική Μελέτη	1992-2009	Επιφανειακή ΥΘ μέσω μικροκυμάτων (Lucite Cone Applicators)	N=36	<u>Ποσοτικοποίηση</u> της τοξικότητας της ΥΘ σε ασθενείς με ΚΜ με αναμόρφωση/ανακατασκευή στήθους	17 ασθενείς παρουσίασαν θερμικά εγκαύματα
Adam Chichet et al 2011 Πολωνία ⁷⁸	Σύγκριση με ομάδα ελέγχου	02/2006-12/2007	Τοπική Διάμεση ΥΘ μέσω μικροκυμάτων	N ₁ =25 (ΟΕ) N ₂ =32 (ΟΠ)	<u>Προσδιορισμός</u> βραχυπρόθεσμων θεραπευτικών αποτελεσμάτων αναφορικά με την τοξικότητα	1) Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε τοπική υποτροπή 2) Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην εμφάνιση οξείας τοξικότητας μεταξύ των δύο ομάδων
Timothy M. Zagar et al 2014 Αμερική ⁷⁹	Σύγκριση δύο κλινικών δοκιμών φάσης I	05/2006-01/2010 (Κλινική Δοκιμή Α) 04/2009-03/2011 (Κλινική Δοκιμή Β)	Τοπική ΥΘ με μικροκύματα (BSD 500)	N _A =18 N _B =11	<u>Αξιολόγηση</u> αντικαρκινικής δραστηριότητας (κλινικής αποτελεσματικότητας και τοξικότητας) συνδυασμού LTLD και ήπιας τοπικής ΥΘ	1) 17.2% των ασθενών εμφάνισε ολική τοπική απόκριση 2) 2 ασθενείς παρουσίασαν θερμικά εγκαύματα

Οι Mykhailo Yu Klimanov et al⁵⁶ μελέτησαν τα θεραπευτικά αποτελέσματα του συνδυασμού θεραπείας ΥΘ και ΧΜΘ σε ασθενείς με ΚΜ και πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις. Επίσης, σε όλους τους ασθενείς αναλύθηκαν τεστ ανοσοϊστοχημείας και αποτελέσματα βαθμού διαφοροποίησης όγκων, ως προς τους υποδοχείς οιστρογόνων (ER), τους υποδοχείς προγεστερόνης (PgR) και την ογκοπρωτεΐνη Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Her-2/neu), καθώς επίσης διενεργήθηκαν αξονική τομογραφία θώρακος, κοιλίας και πυέλου με χρήση σκιαγραφικού και αιματολογικές εργαστηριακές εξετάσεις. Το δείγμα αποτελούνταν από 103 ασθενείς, που διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες: την ομάδα παρέμβασης - αποτελούνταν από 53 άτομα και έλαβε τη συνδυασμένη θεραπεία- και την ομάδα ελέγχου – αποτελούνταν από 50 άτομα και έλαβε μόνο ΧΜΘ. Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα παρέμβασης έλαβε 6 κύκλους ΧΜΘ (έναν κάθε 3 εβδομάδες που περιλάμβανε πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη) και 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης λάμβανε περιφερειακή επαγωγική μέτρια ΥΘ μέσω ηλεκτρομαγνητικών πεδίων με συχνότητα λειτουργίας 27.17 ± 0.16 MHz (MagTherm), για διάρκεια 30 λεπτών, σε θερμοκρασία έως 40°C. Ο έλεγχος της θερμοκρασίας έγινε με τη χρήση θερμομέτρων οπτικών ινών. Ταυτόχρονα, η ομάδα ελέγχου λάμβανε μόνο ΧΜΘ. Με την ολοκλήρωση της θεραπείας, οι ασθενείς υποβλήθηκαν στην ίδια αξονική τομογραφία και σε υπέρηχο για τη μέτρηση της ταχύτητας ροής του αίματος και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της συνδυασμένης θεραπείας. Τα αποτελέσματα από τον υπέρηχο μέσω Doppler έδειξαν ότι η εφαρμογή ΥΘ προσέφερε αύξηση της ροής της ηπατικής αρτηρίας κατά 22.1 cm/s, γεγονός που θα μπορούσε να είχε βελτιωμένη παροχή φαρμάκου στις μεταστάσεις του ήπατος. Επίσης, προέκυψε ότι δεν υπάρχει πλήρης υποχώρηση του μεγέθους του όγκου στο σύνολο του δείγματος, παρά μόνο μερική υποχώρηση σε ποσοστό 15.1% στην ομάδα παρέμβασης και 4% στην ομάδα ελέγχου. Αναφορικά με τη σταθεροποίηση της κατάστασης, προέκυψε 60.4% της ΟΠ και 38% της ΟΕ, ενώ πρόοδος του όγκου παρατηρήθηκε στο 24.1% της ΟΠ και 58% της ΟΕ. Μάλιστα, προκύπτει ότι η συνδυασμένη θεραπεία επιφέρει αύξηση της συνολικής αποτελεσματικότητας κατά 33.9%. Τέλος, αξιολογήθηκε ποσοτικά η κατάσταση της υγείας των ασθενών με το ερωτηματολόγιο EQ-5D και παρατηρήθηκε αύξηση 5.3% στη συνολική βαθμολογία στην ΟΠ, αντιθέτως με τη μείωση 12.1% στην ΟΕ, καθώς επίσης και βελτίωση της ποιότητας ζωής κατά 17.4% στην ΟΠ συγκριτικά με την ΟΕ.

Οι Zeljko Vujaskovic et al⁶³ πραγματοποίησαν κλινική δοκιμή φάσης I/II για να αξιολογήσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της νέας συνδυαστικής θεραπείας ΥΘ και ΧΜΘ σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ΚΜ σε προεγχειρητικό στάδιο. Στη μελέτη συμμετείχαν 47 ασθενείς, δίνοντας όλοι ενημερωμένη συγκατάθεση, όμως μόνο οι 43 κατάφεραν να ολοκληρώσουν τις συνεδρίες ΥΘ, οπότε είναι και προς αξιολόγηση όσον αφορά την απόκριση στη θεραπεία. Βασικό χαρακτηριστικό των ασθενών ήταν η μη προηγούμενη λήψη ΧΜΘ ή ΑΚΤΘ, ενώ κατά την εγγραφή τους μετρήθηκε το μέγεθος του όγκου με μαγνητική τομογραφία ή υπέρηχο και αξιολογήθηκαν ως προς τη διήθηση των λεμφαδένων, τους θετικούς ER και PgR, την έκφραση του HER2-neu και τη δυνατότητα χειρουργικής εκτομής. Η νέα συνδυασμένη θεραπεία περιλαμβάνει κύκλο ΧΜΘ με πακλιταξέλη και λιποσωμική δοξορουμπικίνη, σε μέγιστες ανεκτές δόσεις συγκέντρωσης 100-175mg/m² και 30-75mg/m² αντίστοιχα, κάθε 21 μέρες για 4 κύκλους. Στη

συνέχεια, με την ολοκλήρωση της έγχυσης και εντός μίας ώρας ακολουθούσε η χορήγηση ΥΘ μέσω του συστήματος Duke Breast Applicator, στο οποίο ο μαστός τοποθετείται σε κύπελο γεμάτο με νερό που παρέχει ηλεκτρομαγνητική σύζευξη και έλεγχο θερμοκρασίας επιφανείας, με συχνότητες λειτουργίας μεταξύ 140 MHz και 156 MHz, αναλόγως το μέγεθος του μαστού. Η δόση-στόχος της ΥΘ ήταν 41-41.5°C για διάρκεια μίας ώρας. Στην πλειοψηφία των ασθενών είχε τοποθετηθεί ένας καθετήρας υποδορίως για να ελέγχεται η θερμοκρασία, όπως επίσης και για την παρακολούθηση των φυσιολογικών θερμοκρασιών ιστού και επιφανείας τοποθετήθηκαν ανιχνευτές επιφανείας του δέρματος στο παρακείμενο δέρμα και σε τυχόν ουλές κοντά στο πεδίο της ΥΘ. Οι μέγιστες επιτρεπόμενες θερμοκρασίες σε γειτονικούς φυσιολογικούς ιστούς και όγκο ήταν 43°C και 48°C αντίστοιχα. Κατόπιν οι συμμετέχοντες έλαβαν την κατάλληλη χειρουργική θεραπεία, ακολουθούμενη από 8 κύκλους ΑΚΤΘ (συνολικής δόσης 46-50 Gy), πιθανή εκ νέου ΧΜΘ επί εντοπισμού υπολείμματος στο χειρουργικό δείγμα 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ΑΚΤΘ (κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη και φλουουρακίλη κάθε 21 μέρες για 8 κύκλους), ενώ όσοι είχαν ΚΜ με θετικούς ER ή PgR έλαβαν επιπλέον ταμοξιφένη. Από τα αποτελέσματα, ολοκληρώνοντας την αρχική συνδυαστική θεραπεία προέκυψε ότι το διάμεσο μέγεθος όγκου σε ΜΤ ή υπέρηχο ήταν 3cm, σε σύγκριση με τα 6cm προ της θεραπείας. Το ποσοστό της συνδυασμένης παθολογικής απόκρισης ήταν 60%, ενώ οι ασθενείς που επιλέχθηκαν για χειρουργική θεραπεία συντήρησης μαστού ήταν 16, έναντι των 8 πριν την εφαρμογή της συνδυασμένης θεραπείας. Αναφορικά με τις παρενέργειες της εφαρμογής ΥΘ, 4 ασθενείς εμφάνισαν θερμικό έγκαυμα, ένα εκ των οποίων ήταν 3^{ου} βαθμού. Με διάμεση παρακολούθηση 54.8 μηνών αξιολογήθηκε η ελεύθερη νόσου επιβίωση και η συνολική επιβίωση σε ποσοστά 63% και 75% αντίστοιχα. Τέλος, υπολογίστηκαν τα αθροιστικά ισοδύναμα λεπτά στους 43°C (CEM 43°C) σε θερμοκρασίες που υπερβαίνουν τις θερμοκρασίες στο 90% (CEM43 T90) και στο 50% (CEM43 T50) των μετρούμενων σημείων καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και προέκυψε ότι το μέσο CEM 43 T90 ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε όσους είχαν παθολογική απόκριση, δηλαδή 28.3 λεπτά έναντι 10.3 λεπτά.

Στο ίδιο μήκος με τις προηγούμενες μελέτες κινήθηκαν και οι Daigo Yamamoto et al⁶⁶, πραγματοποιώντας μια διαχρονική μελέτη σύγκρισης με ΟΕ σχετικά με την αποτελεσματικότητα εφαρμογής ΥΘ και ΧΜΘ ταυτόχρονα, και την ανίχνευση του δείκτη Ki67. Συνολικά 43 ασθενείς με ΚΜ συμμετείχαν, λαμβάνοντας προεγχειρητική ΧΜΘ που περιλάμβανε 4 κύκλους δοξορουμπικίνης και κυκλοφωσφαμίδης κάθε 21 μέρες, ακολουθούμενοι από 12 κύκλους πακλιταξέλης κάθε 7 μέρες. Σε 5 από τους παραπάνω ασθενείς (ΟΠ) χορηγήθηκε επιπλέον τοπική επιφανειακή ΥΘ με ραδιοσυχνότητα μέσω ζεύγους ηλεκτροδίων (συσκευή Thermotron RF-8 με ισχύ εξόδου 1300W-1400W) ,κατά τη διάρκεια της ΧΜΘ, σε θερμοκρασία 38-41°C για 50 λεπτά. Πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από κάθε κύκλο γινόταν σωματική εξέταση και επισκόπηση των χαρακτηριστικών του όγκου μέσω υπερήχου μαστού. Επιπλέον, μέσω ανοσοϊστοχημείας προσδιορίστηκαν τα θετικά ποσοστά κυττάρων για ER, PgR και Ki67. Από τα αποτελέσματα παρατηρήθηκε 22% ολική κλινική απόκριση στο συνολικό δείγμα των ασθενών. Στην ΟΠ το 20% εμφάνισε κλινική σταθεροποίηση της νόσου. Παράλληλα, σχετικά με τον καρκινικό δείκτη Ki67 το 80% των ασθενών της ΟΠ παρουσίασε μείωση, και

πρόκειται για τους ασθενείς που εμφάνισαν μερική κλινική απόκριση. Τέλος, δεν εντοπίστηκαν σοβαρές ή μικρότερες τοξικότητες, παρά μόνο σε 2 ασθενείς που ανέπτυξαν 1^{ου} βαθμού δερματίτιδα κατά τη διάρκεια της ΥΘ.

Οι M. Notter et al^{59,70} πραγματοποίησαν δύο μελέτες σε διαφορετικές χρονικές περιόδους σχετικά με την αποτελεσματικότητα εφαρμογής ΥΘ και εκ νέου ΑΚΤΘ σε ασθενείς με τοπικά υποτροπιάζοντες ΚΜ. Στην πρώτη αναδρομική μελέτη⁷⁰ συμμετείχαν 73 ασθενείς με μεγάλου μεγέθους υποτροπιάζοντες ΚΜ, ανθεκτικοί σε ορμονοθεραπεία και ΧΜΘ με προηγουμένως ακτινοβολημένες περιοχές, εφαρμόζοντας τη θεραπεία σε 103 περιοχές. Ωστόσο, 6 ασθενείς δεν κατάφεραν να την ολοκληρώσουν, εξαιτίας επιδείνωσης της γενικής κατάστασης και άλλοι 3 ασθενείς αποκλείστηκαν λόγω διαφορετικής ιστολογίας (με αιμαγγειο-ενδοθηλιακό σάρκωμα μετά από τυπική θεραπεία συντήρησης μαστού), οπότε και αξιολογήθηκαν 64 ασθενείς - συμπεριλαμβανομένων 46 με καρκινομάτωση λεμφαγγείωσης- με 94 περιοχές θεραπείας. Από την άλλη, στη δεύτερη μελέτη⁵⁹ συμμετείχαν 201 ασθενείς, εκ των οποίων οι 2 ήταν άνδρες και οι 170 εμφάνιζαν μακροσκοπική νόσο, με 284 περιοχές προς θεραπεία, και χωρίς να ζητηθεί η συναίνεσή τους, εφόσον πρόκειται για αναδρομική μελέτη με τυπική θεραπεία ρουτίνας. Και στις δύο μελέτες τα χαρακτηριστικά των όγκων αξιολογήθηκαν τη στιγμή της διάγνωσης με ΚΜ, τη στιγμή της έναρξης της συνδυαστικής θεραπείας και ανά τα καθορισμένα διαστήματα παρακολούθησης.

Οι συμμετέχοντες και των δύο μελετών υποβλήθηκαν αρχικά σε τοπική επιφανειακή ΥΘ, ελεγχόμενη με θερμογραφία, χρησιμοποιώντας υπέρυθρες-Α φιλτραρισμένες με νερό. Ο έλεγχος της θερμοκρασίας γινόταν με ηλεκτρόδια στην επιφάνεια του δέρματος, ενώ μόνο σε 2 συμμετέχοντες της πρώτης μελέτης τοποθετήθηκαν καθετήρες υποδορίως απευθείας στα οζίδια του όγκου σε βάθος 0.1-2cm και συγκρίθηκαν οι καταγραφές. Η μέγιστη θερμοκρασία που εφαρμόστηκε στην επιφάνεια του όγκου και των γύρω φυσιολογικών ιστών ήταν 42-43°C για 45-60 λεπτά μια φορά την εβδομάδα για 7 και 5 συνεδρίες αντίστοιχα στην πρώτη και δεύτερη μελέτη (σύστημα Hydrosun TWH 1500). Στη συνέχεια, εντός 1-4 λεπτών από την ολοκλήρωση της συνεδρίας ΥΘ, οι ασθενείς λάμβαναν υποκλασματοποιημένη εκ νέου ακτινοβολία με 4-12 MeV ηλεκτρόνια, σε δόσεις των 4 Gy, επίσης μία φορά την εβδομάδα με διάμεση συνολική δόση 20 Gy.

Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι αναφορικά με τους ασθενείς με μακροσκοπικές νόσους, ολική απόκριση στη θεραπεία εμφάνισε το 61% και το 43% στην πρώτη και δεύτερη μελέτη αντίστοιχα. Μάλιστα, στην πρώτη μελέτη⁷⁰ από τους ανωτέρω ασθενείς, το 59% πέτυχε έλεγχο του όγκου καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, ενώ το 41% εμφάνισε υποτροπές εντός 27 μηνών, με διάμεσο διάστημα τους 6 μήνες. Επίσης, με την έναρξη της θεραπείας, 33 ασθενείς είχαν παρούσες μεταστάσεις, ενώ με την ολοκλήρωση της εμφάνισαν άλλοι 12. Η μελέτη ολοκληρώθηκε τον Ιούλιο του 2015 και μέχρι το Φεβρουάριο του 2016 οι 39 ασθενείς από τους 64 με μακροσκοπική νόσο είχαν αποβιώσει, ενώ από τους επιζώντες οι 9 δεν εμφάνιζαν νόσο. Η οξεία και χρόνια τοξικότητα καταγράφηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RTOG/EORTC και με αντίστοιχους βαθμούς εγκαύματος για παρενέργειες που σχετίζονται με ΥΘ. Όμως, οι παρατηρούμενες παρενέργειες δεν μπορούν

να διαχωριστούν ξεκάθαρα σε σχετιζόμενες με την ΥΘ ή την ΑΚΤΘ. Συγκεκριμένα, παρουσιάστηκαν 13 ασθενείς με οξείες παρενέργειες, αλλά όχι 2^{ου}-4^{ου} βαθμού και όχι εγκαύματα με φυσαλίδες. Επίσης, χρόνιες παρενέργειες εμφάνισαν 23 συμμετέχοντες, με κύριες τον υπερχρωματισμό (29%) και τη νέα μέτρια τελαγγειεκτασία (4%).

Παράλληλα, στη δεύτερη μελέτη⁵⁹ αναπτύχθηκε ένα νέο σύστημα ταξινόμησης των ΤΥΚΜ βάσει του μεγέθους τους και του χώρου που καταλαμβάνουν στο θωρακικό τοίχωμα (rClass 0-IV). Πιο συγκεκριμένα, η ολική απόκριση του όγκου μειωνόταν, όσο αυξανόταν το μέγεθος του όγκου. Έτσι, στην rClass I είχαν 76%, στην rClass II 61%, στην rClass III 36%, ενώ στην rClass IV μόνο ένας ασθενής πέτυχε ολική απόκριση. Μάλιστα, οι ασθενείς της rClass I φαίνεται ότι έχουν καλύτερο τοπικό έλεγχο του όγκου μεταξύ των μακροσκοπικών νόσων, σε ποσοστό 77%. Όσον αφορά τις επανα-υποτροπές μετά από ολική απόκριση και τη νέα εμφάνιση τοπικής προόδου του όγκου μετά από μερική απόκριση, ο αριθμός των ασθενών είναι 21 και 40 αντίστοιχα, με αριθμό περιοχών 25 και 53 αντιστοίχως. Οι υποτροπές σε περιοχές του θωρακικού τοιχώματος, εκτός του αρχικού πεδίου προ-ακτινοβολημένης θεραπείας (20 και 34), θεωρήθηκαν απομακρυσμένες αποτυχίες και θα μπορούσαν εξίσου να αντιμετωπιστούν χρησιμοποιώντας υπερθερμία και ακτινοβολία. Αναφορικά με τις ειδικές παρενέργειες της υπερθερμίας, δεν έχουν παρατηρηθεί εγκαύματα και φυσαλίδες, με εξαίρεση μία φυσαλίδα πάνω από μια εμφυτευμένη θηλή ενός ανακατασκευασμένου μαστού. Ειδικότερα, αναφέρθηκαν οξείες παρενέργειες στο 43% των συμμετεχόντων (κυρίως 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού) και χρόνιες παρενέργειες σε ποσοστό 28%.

Στα ανωτέρω έρχονται να προστεθούν επιπλέον μελέτες που εξετάζουν τη συνδυαστική θεραπεία εφαρμογής ΥΘ και εκ νέου ΑΚΤΘ σε τοπικά υποτροπιάζοντες ΚΜ^{60,69,74}. Οι Niloy R. Datta et al⁶⁹ πραγματοποίησαν μία αναδρομική μελέτη σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια εφαρμογής ΥΘ και εκ νέου ΑΚΤΘ σε ανεγχείρητους και προηγουμένως ακτινοβολημένους τοπικά υποτροπιάζοντες ΚΜ, στην οποία συμμετείχαν 24 ασθενείς με μεμονωμένες υποτροπές στο θωρακικό τοίχωμα ή σε περιφερειακούς όζους, ενώ οι 14 είχαν μακρινές μεταστάσεις. Καμία χειρουργική παρέμβαση δεν ήταν δυνατή και η ΧΜΘ διάσωσης δεν γινόταν κατά τη διάρκεια της ΥΘ και της ΑΚΤΘ. Την ίδια περίπου χρονική περίοδο, ήταν υπό υλοποίηση η μελέτη των A. Auoragh et al⁷⁴ με τον ίδιο σκοπό, αλλά σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί και σε μαστεκτομή. Το δείγμα αποτελούνταν από 18 ασθενείς με 23 όγκους-στόχους, στους οποίους χορηγήθηκαν εκ νέου ΑΚΤΘ, σε 5/23 με μακροσκοπικό όγκο και καλή συμμόρφωση ταυτόχρονη ΧΜΘ, και σε 20/23 επιφανειακή ΥΘ. Από την άλλη, στην πρόσφατα δημοσιευμένη διαχρονική μελέτη τους οι C. De-Colle et al⁶⁰ διερεύνησαν το ρόλο της ΥΘ συνδυαστικά με εκ νέου ΑΚΤΘ σε προηγουμένως ακτινοβολημένους υποτροπιάζοντες ΚΜ μετά από χειρουργική εκτομή. Συμμετείχαν 20 ασθενείς και αναλύθηκαν 21 όγκοι, διότι ένας ασθενής έλαβε διπλή θεραπεία για δύο διαφορετικές τοπικά διακριτές βλάβες. Η πλειοψηφία των ασθενών λάμβανε επιπλέον συστηματική θεραπεία που περιλάμβανε ΧΜΘ, ορμονοθεραπεία ή τραστουζουμάμπη, χωρίς όμως να δίνεται ταυτόχρονα ο συνδυασμός ΥΘ, ΑΚΤΘ και ΧΜΘ. Βέβαια, μεταξύ των 8

ασθενών που έλαβαν ΧΜΘ τη στιγμή της υποτροπής, οι 4 την έλαβαν πριν την ΥΘ+ΑΚΤΘ, ο ένας έλαβε τρεις κύκλους πριν και τρεις κύκλους μετά, και οι 3 την έλαβαν μετά την ΥΘ+ΑΚΤΘ.

Στις μελέτες τους οι Datta⁶⁹ και Colle⁶⁰ υπέβαλαν τους ασθενείς σε εκ νέου ΑΚΤΘ κλασματοποιημένη αναλόγως το σημείο της υποτροπής, το μέγεθός της, τις προηγούμενες δόσεις ακτινοβολίας και την παρούσα κατάσταση της νόσου. Οι Datta et al⁶⁹ χρησιμοποίησαν συνολική δόση 20-50 Gy σε 5-25 κλάσματα (15.5 η διάμεσος) με 1.8 έως 4 Gy σε κάθε κλάσμα. Ενώ στην Colle et al⁶⁰ δόθηκε συνολική δόση 50-50.4 Gy σε 25-28 κλάσματα με 2 ή 1.8 Gy σε κάθε κλάσμα, εκτός από έναν ασθενή που σταμάτησε την ακτινοβολία μετά τα 39.6 Gy λόγω εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης που οδήγησε σε πνευμονική εμβολή. Και στις δύο μελέτες η ΑΚΤΘ εφαρμόστηκε είτε σε επαπτόμενα πεδία με δέσμη φωτονίων, είτε με ηλεκτρόνια με ενέργεια προσαρμοσμένη στο πάχος του όγκου και στο επιθυμητό βάθος της θεραπείας. Από την άλλη, οι Auoragh et al⁷⁴ εφάρμοσαν επιφανειακή βραχυθεραπεία με ρυθμό παλμικής δόσης (22/23 όγκους) ή βραχυθεραπεία υψηλής δόσης (1 όγκος) σε συνολική δόση 50 Gy διαχωρισμένη σε 2 ή 3 κλάσματα αναλόγως τον αριθμό των πεδίων που εφαρμόστηκαν, με ελάχιστο ενδιάμεσο χρόνο τις 4.5 εβδομάδες. Η ΥΘ που εφαρμόστηκε στις τρεις μελέτες ήταν τοπική επιφανειακή μέσω μικροκυμάτων (συσκευή BSD 500) με θερμοκρασία-στόχο 41-43°C, και την ύπαρξη στους εφαρμοστές ενσωματωμένου συστήματος που υπάρχει ανάμεσα από αυτούς και τον ασθενή, περιέχει ανακυκλούμενο νερό και παρέχει ψύξη στην επιφάνεια του δέρματος, αλλά διαφέρει στα πεδία εφαρμογής, στη συχνότητα συνεδριών και στο τρόπο ελέγχου της. Οι Datta et al⁶⁹ εφάρμοζαν ΥΘ σε μέγιστο βάθος 3cm (όσο και το βάθος των βλαβών που είχαν μετρηθεί με CT/ MRI/ PET-CT) για 60 λεπτά, μία φορά την εβδομάδα (7 ασθενείς) ή δύο φορές την εβδομάδα (17 ασθενείς), 30 λεπτά πριν την ΑΚΤΘ, για ένα εύρος συνεδριών 2-11 (διάμεσος 7 συνεδρίες) και ο έλεγχος της θερμοκρασίας γινόταν με 4 αισθητήρες που τοποθετήθηκαν μέσα και γύρω από τις βλάβες στο υπερκείμενο δέρμα. Επίσης, οι Auoragh et al⁷⁴ εφάρμοσαν ΥΘ δύο φορές την εβδομάδα για 70 λεπτά, έως 4 συνεδρίες, καλύπτοντας ολόκληρο τον όγκο, και ελέγχοντας τη θερμοκρασία με ανιχνευτές bowman στο νερό του συστήματος που αναλύθηκε προηγουμένως. Τέλος, οι Colle et al⁶⁰ εφάρμοσαν ΥΘ με ένα πεδίο 2 φορές την εβδομάδα, ενώ σε μεγαλύτερες περιοχές-στόχους χρησιμοποίησαν δύο πεδία εφαρμόζοντας συνολικά 4 φορές την εβδομάδα, για 75 λεπτά με μία μικρή αρχική φάση προθέρμανσης, εντός μιας ώρας πριν ή μετά την ΑΚΤΘ, και ο έλεγχος της θερμοκρασίας γινόταν με ανιχνευτές απευθείας στην επιφάνεια του δέρματος. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες έλαβαν 10-12 εφαρμογές, ενώ 4 ασθενείς λόγω της μεγάλης περιοχής-στόχου έλαβαν 21-23. Ένας ασθενής αρνήθηκε να συνεχίσει μετά τις 2 συνεδρίες εξαιτίας υποκειμενικής δυσφορίας και ένας σταμάτησε στις 8 λόγω δερματικής τοξικότητας.

Σε κάθε μελέτη οι αξιολογήσεις και οι μετρήσεις γινόταν με διεξαγωγή CT/ MRI/ PET-scan και με βάση την κλινική εικόνα. Από τα αποτελέσματα προκύπτουν παρόμοια ποσοστά σχετικά με την συνολική κλινική απόκριση των όγκων με τους Auoragh και συν⁷⁴ στη Γερμανία να δημοσιεύουν 75% ολική υποχώρηση και οι Datta και συν⁶⁹ στην Ελβετία 66.7%. Μάλιστα, στην

Ελβετία παρατηρήθηκε σημαντικά στατιστική διαφορά στον αναλογιστικό τοπικό έλεγχο του όγκου στα 2 και 3 χρόνια ανάμεσα σε αυτούς που είχαν πλήρη απόκριση και στους υπόλοιπους. Επιπλέον, σχετικά με την επιβίωση των ασθενών χωρίς υποτροπές, οι Auoragh και συν⁷⁴ κατέγραψαν 56% στα 5 χρόνια, ενώ οι Colle και συν⁶⁰ 90% στα 2 χρόνια. Συγκεκριμένα, στην τελευταία μελέτη παρατηρήθηκε σημαντικά στατιστική συσχέτιση ανάμεσα στην επιβίωση χωρίς πρόοδο και τον αριθμό των υποτροπών πριν τη συνδυαστική θεραπεία ($p=0.045$), απ' όπου φαίνεται ότι ο συνδυασμός ΥΘ και ΑΚΤΘ είναι πιο αποτελεσματικός μετά την πρώτη υποτροπή, παρά μετά τη δεύτερη ή περισσότερες. Ολοκληρώνοντας, αναφορικά με την τοξικότητα, από τους Datta και συν⁶⁹ αξιολογήθηκε με βάσει Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), από τους Auoragh και συν⁷⁴ με βάσει την 3^η έκδοση του Common Toxicity Criteria (CTC) και από τους Colle και συν⁶⁰ με βάσει το Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) και το CTC. Το 97.9% των συμμετεχόντων στη μελέτη στην Ελβετία⁶⁹ εμφάνισε οξεία τοξικότητα 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού, ενώ καμία σημαντική καθυστερημένη τοξικότητα -που ορίστηκε ως εμφάνιση σε πάνω από 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας- δεν καταγράφηκε. Επίσης, οι Colle et al⁶⁰ στη Γερμανία παρουσίασαν το 15% των ασθενών με οξεία τοξικότητα δέρματος 3^{ου} βαθμού. Τέλος, οι Auoragh et al⁷⁴ παρατήρησαν καθυστερημένες παρενέργειες 3^{ου} βαθμού στο 17% των συμμετεχόντων, με κύριες την ίνωση και μία διαταραχή χρόνιας επούλωσης.

Παράλληλα, στην Αμερική διεξήχθησαν δύο μελέτες εφαρμόζοντας τοπική ΥΘ και ΑΚΤΘ εκ νέου ή για πρώτη φορά, εξετάζοντας την κλινική απόκριση του όγκου, την επιβίωση και τις παρενέργειες^{64,68}. Αρχικά, οι Tamer Refaat et al⁶⁸ συμπεριέλαβαν 127 γυναίκες με τοπικά προοδευτικούς ή υποτροπιάζοντες ΚΜ, εκ των οποίων οι 54 (42.5%) είχαν προηγουμένως λάβει ΑΚΤΘ, οπότε περιλάμβαναν πιο βαριές διαταραχές και η εκ νέου ΑΚΤΘ είχε ελάχιστη συνολική δόση-στόχο 40 Gy σε 1.8-2 Gy/κλάσμα. Αντιθέτως, οι υπόλοιπες 73 που λάμβαναν την πρώτη ΑΚΤΘ είχαν συνολική δόση 50 Gy σε 1.8-2 Gy/κλάσμα, ενώ σε βαριές διαταραχές έφτανε τα 60 Gy. Συνολικά, περίπου 16% των ασθενών δεν κατάφερε να λάβει 40 Gy. Η ΥΘ ήταν προγραμματισμένη 2 φορές την εβδομάδα, αμέσως μετά την ΑΚΤΘ, για τουλάχιστον 4 συνεδρίες. Χρησιμοποιήθηκαν είτε επιφανειακοί εφαρμοστές, είτε διάμεσοι εφαρμοστές και επιλέχθηκαν με βάση το εκτιμώμενο πάχος και πλάτος του όγκου-στόχου με μικροκύματα (σύστημα BSD 500) με θερμοκρασία-στόχο εντός του όγκου >42.5°C για τουλάχιστον 20 λεπτά ή ιδανικά για >45 λεπτά. Μάλιστα, κάθε συνεδρία ΥΘ και ολόκληρη η θεραπεία ΥΘ αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τη θερμική ισοδύναμη δόση (TED- Thermal Equivalent Dose), που ορίζεται ως ο αριθμός των λεπτών σε θερμοκρασίες >42.5°C και 43°C. Ο έλεγχος της θερμοκρασίας γινόταν σε πολλαπλά σημεία μέτρησης σε κάθε πεδίο και εντός του όγκου.

Στην μελέτη των Sharvari Dharmiah et al⁶⁴ συμμετείχαν 36 ασθενείς με υποτροπιάζοντες ΚΜ που είχαν ήδη λάβει κάποιας μορφής θεραπεία, δηλαδή 91.7% είχε λάβει ΧΜΘ, 80.5% είχε πραγματοποιήσει μαστεκτομή και 83.3% είχε λάβει προηγούμενη ΑΚΤΘ με διάμεση συνολική δόση 60.4 Gy. Σε αυτή τη θεραπεία, η ακτινοβόληση ήταν μικρότερη, συγκεκριμένα η διάμεση συνολική δόση ήταν 35.5 Gy συνήθως σε 8 κλάσματα με διάμεση δόση 3.0

Gy, δύο φορές την εβδομάδα με ενδιάμεσο χρόνο 3-4 ημέρες (για 14 ασθενείς). Είκοσι ασθενείς λάμβαναν ΑΚΤΘ καθημερινά, ενώ δύο ασθενείς λάμβαναν 2 φορές την ημέρα. Όσον αφορά την ΥΘ, αν χρησιμοποιούσαν ένα πεδίο, εφαρμοζόταν 2 φορές την εβδομάδα, με διάρκεια 60 λεπτά και περίπου 30-60 λεπτά πριν την ΑΚΤΘ. Για ασθενείς όπου η διάμετρος του νεοπλασματος ήταν αυξημένη, η ΥΘ κατευθύνθηκε στις πιο ογκώδεις περιοχές της νόσου και απαιτούσε 2 έως 3 πεδία εφαρμογής. Η εφαρμογή της πραγματοποιήθηκε με μικροκύματα (BSD 500) και ο έλεγχος της θερμοκρασίας γινόταν με μη επεμβατικούς ανιχνευτές τοποθετημένους στην επιφάνεια του όγκου, με τη διάμεση θερμοκρασία να φτάνει τους 40.2°C.

Τα κλινικά αποτελέσματα από τη συνδυαστική θεραπεία στις δύο μελέτες αξιολογήθηκαν με κλινική επισκόπηση και CT απεικόνιση. Επιπλέον, η τοξικότητα στη μελέτη των Refaat et al⁶⁸ κατηγοριοποιήθηκε από το CTC v3.0, ενώ των Dharmaiah et al⁶⁴ από το CTCAE v4.0. Σχετικά με την απόκριση στη θεραπεία, ήταν μεγαλύτερο το ποσοστό της ολικής απόκρισης στους συμμετέχοντες των Refaat και συν⁶⁸ (52.7%), έναντι των ασθενών στους Dharmaiah και συν⁶⁴ (47.2%) και τα αντίστοιχα ποσοστά της μερικής απόκρισης ήταν 26.8% και 13.9%. Επίσης, το 1.6% και 8.3% αντίστοιχα εμφάνισε προοδευτική νόσο. Στη μελέτη των Refaat και συν⁶⁸ συγκρίθηκε η ολική απόκριση ανάμεσα σε αυτούς που είχαν λάβει προηγούμενη ΑΚΤΘ (42.5%) και σε αυτούς που δεν είχαν λάβει (61.1%), αλλά δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0.049). Ακόμη, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η διάμεση TED 42.5°C είναι 208 λεπτά και ότι ο συνδυασμός αυτής με μικροσκοπική διαταραχή, μαστεκτομή και ΑΚΤΘ >50 Gy οδήγησαν σε στατιστικά σημαντικό χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου. Τέλος, αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στη θεραπεία, παρατηρείται ότι οι Refaat και συν⁶⁸ αναφέρουν κυρίως απολέπιση 3^{ου}-4^{ου} βαθμού (24.4%), ενώ γενικά δεν υπάρχει σημαντική διαφορά (p=0.86) στις παρενέργειες αυτού του βαθμού, μεταξύ αυτών που έλαβαν πρώτη φορά ΑΚΤΘ (46.3%) και αυτών που είχαν λάβει ξανά προηγουμένως (43.8%). Αντιθέτως, οι Dharmaiah και συν⁶⁴ κατέγραψαν οξείες και μακροπρόθεσμες τοξικότητες 1^{ου}-2^{ου} βαθμού που περιλαμβάνουν πόνο (36.1%), ερύθημα (27.8%), υπερχρωματισμό (22.2%), λεμφοίδημα, ίνωση, απολέπιση και τελαγγειεκτασία. Επίσης, 3 ασθενείς ανέπτυξαν δερματικό έλκος σε διάμεσο χρόνο 69 ημέρες από την ολοκλήρωση της θεραπείας και επουλώθηκε με συντηρητική θεραπεία.

Στην Ολλανδία οι M. Linthorst et al πραγματοποίησαν τρεις μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα του συνδυασμού ΥΘ και εκ νέου ΑΚΤΘ^{71,72,77}. Συγκεκριμένα, στην πρώτη αναδρομική μελέτη συμμετείχαν 198 ασθενείς με υποτροπιάζον αδενοκαρκίνωμα μαστού με προηγουμένως ακτινοβοληθείσα περιοχή, υπό προηγούμενες ΧΜΘ και ορμονοθεραπείες, μετά από εκτομή, με υψηλό κίνδυνο επανα-υποτροπής και έως 4cm βάθος από την επιφάνεια του δέρματος⁷². Η διαφορά με τη δεύτερη μελέτη που δημοσιεύτηκε μετά από δύο χρόνια είναι ότι συμμετείχαν 248 ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά υποτροπιάζον μακροσκοπικό ΚΜ με το ίδιο βάθος, με εξαίρεση 5 άτομα που ο όγκος εκτεινόταν στα 5cm, όμως έγιναν αποδεκτοί εφόσον υπήρχε λιπώδης ιστός ≥1cm μεταξύ δέρματος και όγκου και η ενέργεια που χάνεται στο λιπώδη ιστό είναι αμελητέα⁷¹. Αρχικά, οι συμμετέχοντες λάμβαναν ΑΚΤΘ μέσω εφαπτομενικών πεδίων φωτονίων (6-

15 MV), ηλεκτρονίων (6-12 MeV) ή συνδυασμού αυτών, και ο τύπος, η τεχνική και η ενέργεια εξαρτιόνταν από την τοποθεσία και το βάθος. Στη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2013⁷², το 48% των ασθενών (n=95) έλαβαν ΑΚΤΘ στο Erasmus MC (κέντρο διεξαγωγής της μελέτης), και αντίστοιχα στην άλλη μελέτη⁷¹ το 44% (n=108), ενώ οι υπόλοιποι συμμετέχοντες σε κάποιο από τα υπόλοιπα κέντρα ΑΚΤΘ. Η προγραμματισμένη ΑΚΤΘ είχε συνολική δόση 32 Gy που δινόταν σε 4 Gy/κλάσμα, δύο φορές την εβδομάδα και στην πλειοψηφία περιλάμβανε ολόκληρο το πεδίο. Ωστόσο, υπήρχαν παρεκκλίσεις από τον προγραμματισμό, διότι στην πρώτη μελέτη ένας έλαβε συνολικά 28 Gy λόγω γενικής επιδείνωσης και δύο άλλοι έλαβαν συνολικά 36 Gy, διότι χρειάστηκαν και ένατη συνεδρία, λόγω διακοπής από επιμόλυνση και για άγνωστο λόγο⁷². Επίσης, στη δεύτερη μελέτη, πέντε συμμετέχοντες έλαβαν μικρότερη δόση, οι τρεις λόγω γενικής επιδείνωσης και οι δύο λόγω άρνησης περαιτέρω θεραπείας⁷¹.

Στη συνέχεια, ακολούθησε η προγραμματισμένη τοπική ΥΘ μέσω μικροκυμάτων, χρησιμοποιώντας Lucite Cone Applicators (LCA) σε συχνότητα λειτουργίας 433 MHz, για διάρκεια 60 λεπτών. Ο έλεγχος και η μέτρηση της θερμοκρασίας γινόταν με διάμεσους καθετήρες και με αισθητήρες στην επιφάνεια. Επίσης, προσδιορίστηκαν η μέγιστη θερμοκρασία (T_{max}), η μέση θερμοκρασία (T_{ave}), η θερμοκρασία πάνω από την οποία ήταν το 90% όλων των μετρήσιμων σημείων (T₉₀) και τα αθροιστικά ισοδύναμα λεπτά σε θερμοκρασία >43°C στις T₉₀ (CEM 43°C T₉₀). Πιο συγκεκριμένα όσον αφορά τις συνεδρίες ΥΘ, στη μελέτη του 2013 οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε θεραπεία ΥΘ μία ή δύο (n=11) φορές την εβδομάδα, με χρονική απόσταση τουλάχιστον 72 ωρών μετά την ΑΚΤΘ, με το 89% να λαμβάνει 4 συνεδρίες και το 9% 8. Καταγράφηκαν τέσσερις ασθενείς που έλαβαν μικρότερο αριθμό θεραπειών (2 για υλικοτεχνικούς λόγους και 2 λόγω καρδιακού άσθματος και γενικότερης επιδείνωσης)⁷². Ταυτόχρονα στην μελέτη του 2015, η ΥΘ είχε προγραμματιστεί να γίνεται μία φορά την εβδομάδα για συνολικά 4 συνεδρίες (n=241), όμως επτά ασθενείς έλαβαν λιγότερες (οι ίδιοι 5 που έλαβαν και λιγότερη ακτινοβολία και 2 που αρνήθηκαν την τέταρτη θεραπεία). Ακόμη, σε αυτή τη μελέτη, 70 ασθενείς (28%) ,κατά τη διάρκεια χορήγησης της συνδυαστικής θεραπείας, συνέχισαν να λαμβάνουν ορμονοθεραπεία, εκ των οποίων οι μισοί την είχαν ξεκινήσει τουλάχιστον 2 μήνες νωρίτερα⁷¹.

Από τα αποτελέσματα προέκυψε από την πρώτη μελέτη ότι 35 ασθενείς (18%) εμφάνισαν τοπική υποτροπή μετά από 1-74 μήνες, ενώ το αναλογιστικό ποσοστό τοπικού ελέγχου του όγκου στον ένα χρόνο είναι 93%, στα τρία χρόνια 83% και στα πέντε χρόνια 78%⁷². Τα αντίστοιχα ποσοστά τοπικού ελέγχου στη μελέτη του 2015 είναι 53%, 40% και 39%. Μάλιστα, σε καμία μελέτη δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον τοπικό έλεγχο για τους ασθενείς που θεραπεύτηκαν σε διαφορετικά κέντρα ΑΚΤΘ (p=0.065), παρά μόνο σε πολυπαραγοντική ανάλυση στην πρώτη, παρατηρήθηκε ότι ο υψηλός αριθμός προηγούμενων ΧΜΘ (≥2 με p=0.003) και χειρουργικών επεμβάσεων (≤2 και >2 με p=0.013 και p=0.015) παραμένει σημαντικά συνδεδεμένος με πιθανότητα τοπικού ελέγχου. Επίσης, στη δεύτερη μελέτη συγκρίθηκαν τα ποσοστά ολικής απόκρισης μεταξύ αυτών που λάμβαναν ταυτόχρονη ορμονοθεραπεία (83%) και όχι (65%), και βρέθηκε σημαντική διαφορά (p=0.006), χωρίς όμως διαφορά στα ποσοστά τοπικού ελέγχου⁷¹.

Ακόμη, τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης στα 10 χρόνια είναι 36% και 10% στην πρώτη και δεύτερη μελέτη, με τη διάμεση συνολική επιβίωση να είναι αντίστοιχα 82 και 19 μήνες.

Όσον αφορά τις επιπλοκές από τη θεραπεία, η τοξικότητα αξιολογήθηκε και στις δύο μελέτες με βάσει τον ΠΟΥ για θερμικά εγκαύματα και το CTCAE v3.0 για ακτινοτοξικότητα. Στην πρώτη χρονικά μελέτη 2 ασθενείς ανέπτυξαν απόστημα κατά τη διάρκεια της θεραπείας στο σημείο ενός από τους διάμεσους θερμομετρικούς καθετήρες και μετά από χειρουργική παρέμβαση, τα τραύματα επουλώθηκαν ομαλά, ενώ 20 συμμετέχοντες εμφάνισαν μακροπρόθεσμη τοξικότητα 3^{ου}-4^{ου} βαθμού που οφειλόταν στην ΑΚΤΘ, με εκείνους στους οποίους εφαρμόστηκε στο Erasmus MC να έχουν δύο φορές υψηλότερο ποσοστό (15%) έναντι των υπολοίπων ($p=0.031$)⁷². Παράλληλα, στη δεύτερη χρονικά μελέτη τα θερμικά εγκαύματα που αναπτύχθηκαν ήταν 1^{ου}-2^{ου} βαθμού και επουλώθηκαν χωρίς περαιτέρω παρεμβάσεις. Επίσης, ενιαία ανάλυση απέδειξε ότι ποικιλία παραμέτρων που σχετίζονται με το μέγεθος του πεδίου θεραπείας (μέγεθος πεδίου ΥΘ και ΑΚΤΘ, αριθμός θερμικών ανιχνευτών, αριθμός θερμικών εφαρμοστών, τεχνική ΑΚΤΘ) επηρεάζουν τη θερμοτοξικότητα ($p=0.001-0.006$) με περισσότερη τοξικότητα σε μεγαλύτερα πεδία⁷¹. Ολοκληρώνοντας, και από τις δύο μελέτες προκύπτει ότι ο μεγαλύτερος αριθμός θερμοαισθητήρων και το μικρότερο βάθος σε όγκο-στόχο σχετίζονται με περισσότερη τοξικότητα λόγω ΥΘ. Ειδικότερα, με μετρήσεις της T_{max} στην επιφάνεια του δέρματος, αποδεικνύεται ότι υψηλότερες επιφανειακές T_{max} αυξάνουν τις ενδείξεις θερμικών εγκαυμάτων 2^{ου}-3^{ου} βαθμού, δηλαδή 28-32% σε T_{max}>43°C, 40-41% σε T_{max}>44°C, αντίθετως με 13-15% σε T_{max}<43°C.

Σε προγενέστερο χρόνο από τις δημοσιεύσεις των παραπάνω μελετών, οι M. Linthorst και συν⁷⁷ δημοσίευσαν το 2012 μία αναδρομική μελέτη σχετικά με την τοξικότητα της ΥΘ όταν εφαρμόζεται σε ασθενείς με ΚΜ μετά από αναμόρφωση στήθους. Στη μελέτη συμμετείχαν 36 γυναίκες με 37 ανακατασκευές, αφού στη μία είχαν πραγματοποιηθεί δύο για την αριστερή και δεξιά πλευρά του θωρακικού τοιχώματος λόγω υποτροπιασμού και των δύο. Από τις υπόλοιπες, οι 14 υποβλήθηκαν σε χ/ο μετά την αρχική διάγνωση και οι 21 (58%) μετά από υποτροπή. Επίσης, όλοι οι ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει ΑΚΤΘ και η πλειοψηφία είχε λάβει ΧΜΘ (59%) και ορμονοθεραπεία (51%). Οι χειρουργικές αποκαταστάσεις έγιναν μετά από μαστεκτομή ή τοπική εκτομή, σε διαφορετικά νοσοκομεία και περιλαμβάνουν 15 μοσχεύματα διαχωρισμένου πάχους, 14 κρημούς από τον πλατύ ραχιαίο, 1 μυοδερματικό κρημό από τον εγκάρσιο ορθό κοιλιακό, 1 ρομβοειδές πτερύγιο, 1 συνδυασμό ρομβοειδούς πτερυγίου και μοσχεύματος διαχωρισμένου πάχους και 5 συνδυασμούς από omentum και μοσχεύματα διαχωρισμένου πάχους. Η ΑΚΤΘ που εφαρμόστηκε ήταν ίδια με τις προαναφερθείσες μελέτες, με συνολική δόση 32 Gy σε 8 κλάσματα δύο φορές την εβδομάδα, εκτός από έναν ασθενή που έλαβε υψηλότερη συνολική δόση στα 60 Gy (2 Gy σε 30 κλάσματα, 5 φορές την εβδομάδα) εξαιτίας μίας ανεγχείρητης τρίτης υποτροπής ΚΜ. Έπειτα ακολούθησε η θεραπεία τοπικής ΥΘ, εντός 30-60 λεπτών μετά την ΑΚΤΘ, με μικροκύματα χρησιμοποιώντας LCA, όπως περιεγράφηκε, μία φορά την εβδομάδα για 4 συνεδρίες διάρκειας 60 λεπτών με προθέρμανση 10 λεπτών. Διεξήχθη έλεγχος της θερμοκρασίας

επιφανείας με ανακυκλούμενο νερό, με τη θερμοκρασία του κυκλοφορούντος νερού στο bolus να επιλέγεται σύμφωνα με το επιθυμητό βάθος θέρμανσης σε ολόκληρο τον όγκο επεξεργασίας. Ακόμη, τοποθετήθηκαν ανιχνευτές μονών ή πολλαπλών αισθητήρων στο δέρμα και θερμομετρικοί καθετήρες υποδορίως στον όγκο για τη μέτρηση και τον έλεγχο της θερμοκρασίας, καθώς επίσης για τον προσδιορισμό των T_{max} , T_{ave} , T_{90} και $CEM 43^{\circ}CT_{90}$.

Στα αποτελέσματα της αναδρομικής μελέτης αξιολογήθηκε κυρίως η τοξικότητα με βάση τον ΠΟΥ και το CTCAE v3.0 και προέκυψε ότι τα θερμικά εγκαύματα εντοπίστηκαν μέσα στην ανακατασκευή του μαστού (6), εξωτερικά από αυτή (8), ή στα όρια αυτής (2), και ένας ασθενής είχε δύο εγκαύματα, ένα εντός και ένα εκτός αυτής. Επιπλέον, τοξικότητα 3^{ου} βαθμού λόγω της ΥΘ παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς (8%), όπου χρειάστηκε αφαίρεση του μοσχεύματος και είτε επουλώθηκε κατά πρώτο σκοπό, είτε έγινε σύνθετη ανοικοδόμηση του θωρακικού τοιχώματος. Ταυτόχρονα, η τοξικότητα 3^{ου} βαθμού που οφειλόταν στην ΑΚΤΘ, παρουσιάστηκε ως οξεία σε μία ασθενή μετά από 2.7 μήνες και αντιμετωπίστηκε με αποκατάσταση των ουλών του θωρακικού τοιχώματος χωρίς αφαίρεση του δερματικού μοσχεύματος και επουλώθηκε με συντηρητική θεραπεία. Επίσης, μακροπρόθεσμη ακτινοτοξικότητα εμφανίστηκε σε 2 ασθενείς (5%), διαφορετικούς από αυτούς που εμφάνισαν τη μέγιστη θερμοτοξικότητα, και θεραπεύτηκαν είτε με απομάκρυνση του μοσχεύματος και σύγκλειση κατά πρώτο σκοπό, είτε με θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι η τοξικότητα που προκλήθηκε από ΥΘ δε συσχετίστηκε με καμία από τις παραμέτρους της θερμικής δόσης που μετρήθηκαν ($0.108 < r < 0.408$). Παράλληλα, αξιολογήθηκε η ολική απόκριση του όγκου στους ασθενείς με μακροσκοπικούς όγκους ($n=15$) σε ποσοστό 80%, ενώ συνολικά σε όλους τους συμμετέχοντες υπολογίστηκε το ποσοστό τοπικού ελέγχου του όγκου στο 92%, καθώς επίσης και το ποσοστό τοπικού ελέγχου μετά από 1 χρόνο, από 3 χρόνια και από 5 χρόνια (συμπεριλαμβάνοντας 7 τοπικές υποτροπές) στο 83%, 74% και 69% αντίστοιχα. Τέλος, τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης μετά από 1, 3 και 5 χρόνια ήταν αντίστοιχα 83%, 63% και 46%, με διάμεσο χρόνο επιβίωσης 55 μήνες⁷⁷.

Οι Timothy M. Zagar et al στην Αμερική πραγματοποίησαν μελέτες σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα της εφαρμογής ΥΘ σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο μαστού με τοπικές υποτροπιάσιες στο θωρακικό τοίχωμα^{65,79}. Η πρώτη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2010 ήταν αναδρομική και περιλάμβανε 27 ασθενείς, οι οποίοι είχαν αποδεδειγμένη βιοψία υποτροπής διηθητικού καρκίνου και απεικόνιση για αξιολόγηση των μεταστάσεων με PET ή CT ή bone scan, και έλαβαν συνδυασμένη θεραπευτική αγωγή με ΥΘ, ακτινοβολία και ΧΜΘ, μεταξύ 1995 και 2007. Η χορήγηση της ΥΘ πραγματοποιήθηκε με τη χρήση εφαρμογών σπειροειδούς ταινίας μικροκυμάτων (λειτουργία στα 433 MHz και 915 MHz) και εφαρμογών υπερήχων (1 MHz/3 MHz), αναλόγως την τοποθεσία του όγκου, και ταυτόχρονα χρησιμοποιήθηκε waterbolus μεταξύ των εφαρμοστών ΥΘ και του θωρακικού τοιχώματος με θερμοκρασία νερού 40-44°C, αναλόγως την ανεκτικότητα του ασθενούς. Εάν η εμπλεκόμενη περιοχή ήταν μεγάλη, η ΥΘ εφαρμόζονταν σε δύο πεδία, με θερμοκρασία-στόχο στον όγκο 42-44°C, με τη μέγιστη επιτρεπτή θερμοκρασία σε γειτονικούς υγιείς ιστούς 43°C και

την αντίστοιχη σε νεοπλασματικούς ιστούς 50°C. Οι συνεδρίες ήταν προγραμματισμένες δύο φορές/εβδομάδα, διάρκειας 1-2 ώρες, με ενδιάμεσο διάστημα τουλάχιστον 48 ωρών, 30 λεπτά πριν από την ΑΚΤΘ για διάμεσο σύνολο 8 συνεδριών (1-10). Στη συνέχεια, η ΑΚΤΘ χορηγούνταν μέσω φωτονίων ή ηλεκτρονίων ή συνδυασμό αυτών, σε κλάσματα των 1.8-2 Gy, σε διάμεση συνολική δόση 45 Gy, με πεδίο εφαρμογής ολόκληρο το θωρακικό τοίχωμα και επιπλέον περιοχές που εμπλέκονταν με κακοήθεια, όπως τοπικοί λεμφαδένες, άνω κοιλία, πλάτη και βραχίονες. Τα κλάσματα ήταν προγραμματισμένα μία φορά/εβδομάδα για 5 συνεχόμενες ημέρες. Τέλος, η ΧΜΘ αποτελούνταν από χορήγηση καπεσιταβίνης δύο φορές/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα (n=21), πακλιταξέλης μία φορά/3 εβδομάδες (n=4) και βινορελμπίνης μία φορά/εβδομάδα (n=2), όμως σε κανέναν ταυτόχρονα με ΥΘ. Σε κάθε αγωγή γινόταν παύση σε περίπτωση εμφάνισης τοξικότητας σχετιζόμενης με αυτή ή επί σχετικών αντενδείξεων στις εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών. Η παρακολούθηση των συμμετεχόντων γινόταν τουλάχιστον εβδομαδιαίως κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και μετά την ολοκλήρωσή της στις 4-6 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει μορφές ισχυρής αγωγής, όπως ΑΚΤΘ (85%), ΧΜΘ (81%), ορμονοθεραπεία (33%), συνδυασμό ΧΜΘ και ορμονοθεραπείας (26%), ενώ 2 ασθενείς είχαν υποβληθεί σε χειρουργική εκτομή της υποτροπής επί του θωρακικού τοιχώματος, αλλά είχαν εμφανίσει και θετικά όρια και επέκταση της διαταραχής⁶⁵.

Από τα αποτελέσματα προκύπτει, ότι το 80% παρουσίασε πλήρη απόκριση, ενώ το 20% ανέπτυξε τοπική πρόοδο της διαταραχής εντός του ακτινοβολημένου/θερμαινόμενου πεδίου θεραπείας. Επίσης, 76% των συμμετεχόντων είχε διάρκεια επιβίωσης χωρίς τοπική πρόοδο ένα χρόνο. Από τα παραπάνω, εξαιρούνται 7 ασθενείς που δεν αξιολογήθηκαν για κατάσταση ύφεσης, διότι δεν επέστρεψαν για την προγραμματισμένη παρακολούθηση στον ένα μήνα. Μάλιστα, σχετικά με την συνολική επιβίωση παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0.01) μεταξύ αυτών που είχαν ολική απόκριση (23 μήνες) και αυτών που είχαν μερική (5.4 μήνες). Συνολικά, το 52% των ασθενών ανέπτυξε μεταστατική διαταραχή, με πιο συχνές στους πνεύμονες και το ήπαρ. Τέλος, αναφορικά με την τοξικότητα βάσει των CTC v4.0, 9 ασθενείς βίωσαν θερμικό έγκαυμα, δύο εκ των οποίων ήταν μικρής έκτασης 3^{ου} βαθμού εγκαύματα και επιλύθηκαν άμεσα⁶⁵.

Η δεύτερη μελέτη που δημοσίευσαν το 2015 αφορούσε τη σύγκριση δύο κλινικών δοκιμών φάσης Ι, όπου χορηγούνταν ήπια τοπική ΥΘ σε συνδυασμό με χαμηλής θερμοκρασίας λιποσωμική δοξορουβικίνη (LTLD-Low Temperature Liposomal Doxorubicin), προσδιορίζοντας τη μέγιστη ανεκτή δόση, αναλύοντας τη φαρμακοκινητική του συνδυασμού και αξιολογώντας τα αποτελέσματα αυτού. Οι συμμετέχοντες ήταν όλες γυναίκες με ιστολογικά αποδεδειγμένο υποτροπιάζον/μεταστατικό αδenoκαρκίνωμα μαστού με <3cm πάχος, είχαν προηγουμένως ακτινοβληθεί (όχι 14 ημέρες πριν την εγγραφή στις μελέτες) και είχαν λάβει συστηματική ΧΜΘ. Στην Α δοκιμή συμμετείχαν 18 ασθενείς και στη Β 11 ασθενείς. Ο σχεδιασμός της μελέτης περιλάμβανε αρχικά τη χορήγηση προληπτικής προφυλακτικής αγωγής για τη μείωση των άμεσων αντιδράσεων της ΥΘ. Στη συνέχεια, ξεκίνησαν 6 κύκλοι LTLD κάθε 21-35 ημέρες, χορηγώντας στη δοκιμή Α, αρχική δόση 20mg/m², με διαδοχικά

επίπεδα 30, 40, 50 και 60 mg/m², ενδοφλεβίως κάθε 30 λεπτά, και στη δοκιμή B, δύο επίπεδα δόσεων στα 40 και 50 mg/m². Ακολούθησε η χορήγηση ΥΘ εντός 30-60 λεπτών μετά την ολοκλήρωση της LTLD, χρησιμοποιώντας συσκευές επιφανειακής ΥΘ με μικροκύματα ή υπερήχους που καλύπτουν τον όγκο-στόχο με το πολύ δύο πεδία υπερθερμίας. Η δόση-στόχος ήταν η διατήρηση θερμοκρασίας 40-42°C σε περισσότερα από το 90% των μετρήσιμων σημείων για διάρκεια περίπου 60 λεπτά, με τη μέγιστη επιτρεπτή θερμοκρασία σε φυσιολογικούς και ογκολογικούς ιστούς να είναι 44°C και 45°C αντίστοιχα. Η αξιολόγηση γινόταν μέσω μιας ψηφιακής υπέρυθρης απεικόνισης, που εκτιμούσε την απόκριση ή/και την πρόοδο εντός και εκτός των θερμαινόμενων πεδίων, πριν τους κύκλους 3, 5 και μετά τον 6°. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς παρακολουθούνταν σ' ένα θερμομετρικά ελεγχόμενο δωμάτιο με ψηφιακή υπέρυθρη κάμερα, οι περιοχές ενδιαφέροντος επιλέγονταν μεταξύ των θερμαινόμενων αλλοιώσεων στόχου και μη, και υπολογίζονταν οι Tave και Tmax σε αυτές. Επιπλέον, γινόταν λήψη δειγμάτων αίματος και ούρων για τον προσδιορισμό των επιπέδων δοξορουβικίνης⁷⁹.

Από τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών βρέθηκε ότι η μέγιστη ανεκτή δόση LTLD είναι 50 mg/m², μετά από δύο περιοριστικές δόσεις τοξικότητας που εμφανίστηκαν στα 60 mg/m² (3^{ου} βαθμού αύξηση ALT, 4^{ου} βαθμού ουδετεροπενία). Επίσης, όσον αφορά τη θερμοκρασία στην ΥΘ, από το σύνολο των 165 πεδίων που εφαρμόστηκε, το 35.2% είχε T₉₀<40°C και το 64.8% είχε 40°C<T₉₀< 42.9°C, ειδικότερα το 20% είχε T₉₀<39.5°C, που είναι η ελάχιστη θερμοκρασία που απαιτείται για να απελευθερωθεί η δοξορουβικίνη από το LTLD. Ακόμη, σχετικά με την τοξικότητα βάσει CTCAE v3.0, παρατηρήθηκε 4^{ου} βαθμού κυρίως στο 10.3% των ασθενών με ουδετεροπενία και 3^{ου} βαθμού κυρίως στο 20.7% με μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων, όμως όλες οι μυελοτοξικότητες ήταν αναστρέψιμες. Επίσης, τα θερμικά εγκαύματα που προερχόταν από τη B κλινική δοκιμή, αντιμετώπιστηκαν συντηρητικά και θεραπεύτηκαν. Αναφορικά με την τοπική αντικειμενική απόκριση του όγκου, τα ποσοστά είναι παρόμοια στις δύο κλινικές δοκιμές, με τη συνολική κλινική απόκριση να εμφανίζεται σχεδόν στους μισούς συμμετέχοντες (48.3%), καθώς επίσης δεν παρατηρήθηκε σημαντική σχέση μεταξύ δόσης-απόκρισης, ενώ το 24.1% του συνόλου εμφάνισε προοδευτικές διαταραχές εκτός του πεδίου θεραπείας. Στην κλινική δοκιμή B αξιολογήθηκε επιπλέον η ποιότητα ζωής με βάσει την κλίμακα FACT-B, μέσω αυτοαξιολόγησης των ασθενών, και αποδείχθηκε ότι η συνδυαστική θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικές βελτιώσεις (≥8 πόντους) στην ποιότητα ζωής σε ποσοστό 54.5%⁷⁹.

Στην Ολλανδία οι Sabine Oldenburg et al πραγματοποίησαν μία σειρά μελετών σε διαφορετικού μεγέθους δείγματα ασθενών, εφαρμόζοντας την ίδια μέθοδο θεραπευτικής αγωγής, δηλαδή ΥΘ και εκ νέου ΑΚΤΘ, προκειμένου να διερευνήσουν τα μακροπρόθεσμα θεραπευτικά αποτελέσματα και την τοξικότητα. Οι ασθενείς που συμμετείχαν νοσούσαν από ΚΜ με τοπικές υποτροπές μετά από χειρουργική εκτομή και όλοι είχαν προηγουμένως λάβει ΑΚΤΘ^{57,61,67,73,75}. Αρχικά, το 2010 δημοσιεύτηκε μία αναδρομική μελέτη, αντικείμενο της οποίας ήταν 78 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μεταξύ 1988-2001 στο ινστιτούτο A, εκ των οποίων ο ένας μόνο ήταν άνδρας, με τους 77

να έχουν κάνει μακροσκοπική πλήρη εκτομή της υποτροπής και τους 3 με πλήρη κλινική ύφεση μετά από ΧΜΘ. Το διάμεσο χρονικό διάστημα μεταξύ θεραπειών του αρχικού όγκου και ανάπτυξης υποτροπής ήταν 60 μήνες. Η προγραμματισμένη ΑΚΤΘ περιλάμβανε συνολική δόση 32 Gy, χωρισμένη σε 8 κλάσματα των 4 Gy δύο φορές την εβδομάδα, χρησιμοποιώντας πεδία φωτονίων και ηλεκτρονίων υψηλής ενέργειας. Τα πεδία εφαρμογής της αγωγής ήταν εξατομικευμένα σε κάθε ασθενή, με περιοχή-στόχο γενικά το θωρακικό τοίχωμα ή την περιοχή μαστεκτομής μέχρι τη ραχιαία μασχαλαία πτυχή. Ακολουθούσε εντός μίας ώρας η εφαρμογή ΥΘ μία φορά την εβδομάδα, ηλεκτρομαγνητικά με εξωτερικά εφαρμοσμένους εύκαμπτους μικροεφαρμογείς επαφής που λειτουργούν στα 434 MHz. Τα πεδία θεραπείας κάλυπταν τουλάχιστον την περιοχή του χειρουργείου ή του υποτροπιάζοντος όγκου, ενώ για πιο μεγάλες περιοχές γινόταν δύο φορές την εβδομάδα, και ήταν προγραμματισμένες τουλάχιστον 4 συνεδρίες. Η μέτρηση της θερμοκρασίας γινόταν σε όλους πάνω στο δέρμα, και σε 15 συμμετέχοντες τοποθετήθηκαν επιπλέον εύκαμπτοι υποδόριοι καθετήρες, θέτοντας θερμοκρασία στόχο 41-43°C για μία ώρα, χωρίς να υπερβαίνει στους φυσιολογικούς ιστούς τους 45°C ή γενικά την αντοχή των ασθενών. Η πλειοψηφία των ασθενών ολοκλήρωσε τη θεραπεία όπως είχε προγραμματιστεί, εκτός από έναν που έλαβε 5 κλάσματα ΑΚΤΘ και 1 συνεδρία ΥΘ λόγω σοβαρής δερματοτοξικότητας, έναν που αρνήθηκε περαιτέρω θεραπεία μετά από 5 ακτινοβολίες και 3 συνεδρίες ΥΘ, και δύο που ακύρωσαν μόνο την τελευταία συνεδρία ΥΘ εξαιτίας δερματικής τοξικότητας ή επιδείνωσης της σωματικής κατάστασης και πυρετού⁶⁷.

Αναφορικά με την κλινική έκβαση, το ποσοστό τοπικού ελέγχου του όγκου στα 3 χρόνια ήταν 78%, με 29% των ασθενών να εμφανίζουν πρόοδο εκτός πεδίων υποτροπής. Ακόμη, το ποσοστό πενταετούς συνολικής επιβίωσης είναι 49% με διάμεση επιβίωση 59.2 μήνες. Επίσης, η τοξικότητα αξιολογήθηκε βάσει των κριτηρίων CTCAE v3.0, τονίζοντας ότι η επιδείνωση των προϋπάρχουσων τοξικοτήτων από προηγούμενες θεραπείες, καθώς και οι τοξικότητες αβέβαιης αιτίας θεωρήθηκαν ως νέες τοξικότητες που σχετίζονται με την τρέχουσα θεραπεία. Οι οξείες παρενέργειες που προκλήθηκαν από την ΥΘ περιλαμβάνουν φυμαλίδες <3^{ου} βαθμού (23%) και νέκρωση του λιπώδους ιστού <3^{ου} βαθμού (4%). Επιπλέον, από τους ασθενείς που ανέφεραν πόνο ή δυσφορία κατά τη διάρκεια χορήγησης ΥΘ, μόνο σε τρεις η συνεδρία ολοκληρώθηκε πριν τα 60 λεπτά⁶⁷.

Πρόσφατα το 2019, οι S. Oldenborg και συν σύγκριναν τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης, χρησιμοποιώντας διαφορετικές αγωγές σε άλλο δείγμα ασθενών του ιστιοτύπου Β κατά τη χρονική περίοδο 1988-2005⁵⁷. Σε αυτό, οι συμμετέχοντες ήταν 78 με τα ίδια χαρακτηριστικά και διάμεσο χρονικό διάστημα μεταξύ θεραπειών του αρχικού όγκου και ανάπτυξης υποτροπής 68 μήνες. Η προγραμματισμένη ΑΚΤΘ αποτελούνταν από 12 κλάσματα των 3 Gy, που δίνονταν τέσσερις φορές την εβδομάδα σε συνολική δόση 36 Gy. Επίσης, η ΥΘ εφαρμοζόταν εντός μιας ώρας μετά την ΑΚΤΘ δύο φορές την εβδομάδα, με τον ίδιο τρόπο. Σχετικά με τη συμμόρφωση στη θεραπεία, το 99% την ολοκλήρωσε, με εξαίρεση έναν ασθενή που αρνήθηκε την τελευταία δόση ακτινοβολίας. Από τα αποτελέσματα, παρατηρήθηκε ότι τα ποσοστά τριετούς τοπικού ελέγχου του όγκου είναι παρόμοια (76% στο Β), αλλά το

ποσοστό πενταετούς συνολικής επιβίωσης είναι αυξημένο κατά 13% στο ινστιτούτο B (62%). Μάλιστα, από πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι και στα δύο ινστιτούτα το διάμεσο χρονικό διάστημα μέχρι την υποτροπή και η ταυτόχρονη ενδοκρινική θεραπεία είναι στατιστικά σημαντικοί παράγοντες για τη διατήρηση τοπικού ελέγχου ($p=0.001$ και $p=0.04$ για το ινστιτούτο A, $p=0.03$ και $p=0.05$ για το B αντίστοιχα). Ολοκληρώνοντας, αναφορικά με την τοξικότητα, το απόλυτο ποσοστό της μακροπρόθεσμης $\geq 3^{\text{ου}}$ βαθμού στο A ήταν 43%, ενώ στο B 18%, με πιο σημαντικές την εξέλκωση και την ίνωση αντίστοιχα. Μάλιστα, στο ινστιτούτο A το 21% των ασθενών βίωσε περισσότερες από μία σοβαρές επιπλοκές, ενώ στο B δεν υπήρχαν τέτοιες περιπτώσεις⁵⁷.

Στο ενδιάμεσο χρονικό διάστημα οι S. Oldenborg et al δημοσίευσαν μελέτες διερευνώντας διαφορετικές εκβάσεις, σε δείγματα ασθενών με τα ίδια χαρακτηριστικά, εφαρμόζοντας το ίδιο πρωτόκολλο θεραπείας, που αναλύθηκε προηγουμένως, κατά το χρονικό διάστημα 1982-2005 στα Ολλανδικά κέντρα Academic Medical Center (AMC) και Institute Verbeeten (BVI)^{61,73,75}. Στην πρώτη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2015, συμμετείχαν συνολικά 414 ασθενείς (301 από το AMC και 113 από το BVI), το 74% αυτών είχε λάβει θεραπεία για μία ή περισσότερες προηγούμενες τοπικές υποτροπές με χ/ο, ακτινοβολία, συστηματική θεραπεία ή συνδυασμό αυτών πριν την έναρξη χορήγησης ΥΘ και εκ νέου ΑΚΤΘ. Η διαφορά στη θεραπευτική αγωγή ήταν ότι για πολύ μεγάλες περιοχές όγκου ο αριθμός των συνεδριών ΥΘ διπλασιαζόταν και γινόταν δύο και τέσσερις φορές την εβδομάδα αντίστοιχα στο AMC και στο BVI. Μόλις το 5% των συμμετεχόντων δεν κατάφερε να ολοκληρώσει την προγραμματισμένη θεραπεία, και συγκεκριμένα την ΑΚΤΘ: 15 ασθενείς έλαβαν μικρότερη δόση ακτινοβολίας (12-33 Gy) λόγω εξέλιξης της νόσου ή τοξικότητας, 2 χρειάστηκαν διάλειμμα στην αγωγή λόγω τοξικότητας ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, 2 αρνήθηκαν περαιτέρω θεραπεία μετά τα 24 Gy και 12 Gy αντίστοιχα και 1 έλαβε 3/8 κλάσματα ΑΚΤΘ που δεν κάλυπταν ολόκληρη την περιοχή του όγκου. Η διάμεση T_{max} υπολογίστηκε στους 43.9°C. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι το 58% των συμμετεχόντων εμφάνισε πλήρη απόκριση στη θεραπεία, το 12% είχε σταθερή νόσο και μόνο το 2% παρουσίασε εξέλιξη αυτής. Επίσης, το ποσοστό τριετούς συνολικής επιβίωσης ήταν 37% με διάμεση επιβίωση 17 μήνες. Παράλληλα, σε πολυπαραγοντική ανάλυση μελετήθηκαν οι παράγοντες που σχετίζονται με τον τοπικό έλεγχο του όγκου και βρέθηκε ότι ο μόνος σημαντικός σχετιζόμενος με τη θεραπεία είναι το έτος πραγματοποίησης της, που σχετίζεται με πιο βελτιωμένες τεχνικές ΑΚΤΘ και καλύτερη γνώση της ΥΘ, σημειώνοντας ως διάμεσο χρόνο διατήρησης τοπικού ελέγχου του όγκου τους 5 μήνες. Όσον αφορά την ειδική τοξικότητα που σχετίζεται με την ΥΘ, 53 ασθενείς παρουσίασαν φουσαλίδες έως και 3^{ου} βαθμού – 35 ήταν 1^{ου}, 12 ήταν 2^{ου} και 6 ήταν 3^{ου} βαθμού – με μόνο μία περίπτωση να επιμένει μετά από περίοδο θεραπείας τριών μηνών. Επίσης, οξεία τοξικότητα $\geq 3^{\text{ου}}$ βαθμού εμφάνισε το 24% των ασθενών, με κύριες την υγρή απολέπιση και τα έλκη, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης μακροπρόθεσμης τοξικότητας ίδιου βαθμού σε τρία χρόνια ήταν 28%. Παρατηρήθηκαν 5 θάνατοι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία και όλοι περιλαμβάνουν εξελκώσεις. Ωστόσο, αποδείχθηκε ότι καμία από τις δύο μορφές τοξικότητας δεν επηρεάστηκαν

σημαντικά από κάποιον από τους υπολογισμένους δείκτες θερμικής δόσης, παρά μόνο από την κλασματοποιημένη δόση της εκ νέου ΑΚΤΘ⁷³.

Η επόμενη μελέτη, που δημοσιεύτηκε το 2016, είχε στόχο να προσδιορίσει την επίδραση των πιθανών παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση καταγμάτων των πλευρών, καθώς επίσης τον αριθμό και τη θέση αυτών, λόγω τοξικότητας από την εφαρμογή θεραπείας ΥΘ και εκ νέου ΑΚΤΘ. Από το συνολικό δείγμα των 234 ασθενών που συμμετείχαν (152 από το AMC και 82 από το BVI), οι 225 είχαν υποστεί μακροσκοπική πλήρη εκτομή και οι 9 πλήρη κλινική ύφεση μετά από ΧΜΘ. Πριν την έναρξη της συνδυαστικής θεραπείας, 42% των συμμετεχόντων είχε λάβει αγωγή για προηγούμενη τοπική υποτροπή με χ/ο, ακτινοβολία, συστηματική θεραπεία ή συνδυασμό αυτών. Ακολούθησε η προγραμματισμένη θεραπεία που αναφέρθηκε προηγουμένως, με μόνη διαφορά στα πεδία της ΑΚΤΘ που χρησιμοποιήθηκαν. Πιο συγκεκριμένα, για μεγάλες περιοχές-στόχους στο AMC χρησιμοποιήθηκαν στηρικτικά πεδία φωτονίων-ηλεκτρονίων, και στο BVI συνδυασμός 2-3 εναλλασσόμενων στηρικτικών πεδίων ηλεκτρονίων διαχωρισμένα με κενά, δημιουργώντας διαφορετικά πεδία, ή εναλλακτικά ακτινοβολούνταν 2 ή 3 πεδία ταυτόχρονα. Παράλληλα, η εφαρμογή ΥΘ, ο έλεγχος και η μέτρηση των θερμοκρασιών γινόταν με τον ίδιο τρόπο. Η παρακολούθηση των ασθενών για την απεικόνιση των πλευρικών κακώσεων γινόταν με ακτινογραφίες και αξονικές τομογραφίες στο θωρακικό τοίχωμα, και ο προσδιορισμός του πλήθους και της θέσης αυτών επιβεβαιώθηκαν από ειδικό ακτινολόγο. Επίσης, τα κατάγματα πλευρών βαθμονομήθηκαν σύμφωνα με το CTCAE v3.0 και η συχνότητα τους υπολογίστηκε από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής μέχρι την ημερομηνία εμφάνισης του πρώτου κατάγματος. Βάσει αυτών, υπολογίστηκε ότι 16 συμμετέχοντες (7%) εμφάνισαν 1-8 κατάγματα μετά τη θεραπεία, εκ των οποίων οι 15 ήταν από το AMC, και όλα ήταν στην επαναακτινοβολημένη περιοχή. Επίσης, το ποσοστό πενταετούς τοπικού ελέγχου ήταν 70%, με συνολικό ποσοστό επιβίωσης 60%. Σχετικά με τους προγνωστικούς παράγοντες που επιδρούν σημαντικά στην εμφάνιση πλευρικών καταγμάτων, αποδείχθηκε ότι όλοι αναφέρονται στην εφαρμογή της ΑΚΤΘ, δηλαδή η χρήση στηρικτικών πεδίων φωτονίων-ηλεκτρονίων, η κλασματική δόση των 4 Gy (AMC) που εννεαπλασιάζει τον κίνδυνο σε σύγκριση με αυτή των 3 Gy (BVI), τα μεγάλα μεγέθους πεδία και η χρονολογία εφαρμογής της (πριν το 2000). Αντίθετα, ο διπλασιασμός των συνεδριών ΥΘ δεν επηρέασε τις βλάβες στις πλευρές⁷⁵.

Η τελευταία χρονικά (2017) δημοσιευμένη μελέτη των S. Oldenborg et al εξειδικεύεται σε ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά υποτροπιάζοντα ΚΜ «en cuirasse» με προηγουμένως ακτινοβοληθείσες περιοχές υπό αγωγή ΥΘ και εκ νέου ΑΚΤΘ, αξιολογώντας την ανακουφιστική επίδρασή της ως προς την κλινική έκβαση και την τοξικότητα. Συνολικά συμμετείχαν 169 ασθενείς (155 από το AMC και 14 από το BVI) και το 75% αυτών είχε λάβει αγωγή για μία ή περισσότερες προηγούμενες τοπικές υποτροπές με χ/ο, ακτινοβολία, συστηματική θεραπεία ή συνδυασμό αυτών. Πραγματοποιήθηκε η προγραμματισμένη συνδυαστική θεραπεία σε κάθε κέντρο, με το 89% των συμμετεχόντων να εμφανίζει πλήρη συμμόρφωση στη θεραπεία, αφού 14 σταμάτησαν λόγω απομακρυσμένης προόδου της νόσου, 3 εξαιτίας τοξικότητας και 1 αρνήθηκε περαιτέρω θεραπεία, όλοι σχετικά με την ΑΚΤΘ

λαμβάνοντας συνολική δόση 4-36 Gy. Από τα κλινικά αποτελέσματα προκύπτει ότι το 30% εμφάνισε πλήρη απόκριση, το 22% είχε σταθερή νόσο και το 6% παρουσίασε εξέλιξη αυτής. Επιπλέον, το ποσοστό συνολικής επιβίωσης στον ένα χρόνο ήταν 36% ,με διάμεση επιβίωση 6.9 μήνες, ενώ το ποσοστό διαστήματος χωρίς τοπική εξέλιξη ήταν 24% ,με διάμεσο διάστημα 3.6 μήνες. Από πολυπαραγοντική ανάλυση, αποδείχθηκε ότι το μικρότερο χρονικό διάστημα μέχρι την υποτροπή, η μεγάλη περιοχή όγκου και η παρουσία ελκώδους όγκου είχαν σημαντικά αρνητική επίδραση στη συνολική επιβίωση. Ταυτόχρονα, η διάρκεια του χρονικού διαστήματος χωρίς τοπική εξέλιξη μειώθηκε σημαντικά από την παρουσία ελκώδους νεοπλασματος και από προηγούμενες εφαρμογές ΧΜΘ. Τέλος, αναφορικά με την τοξικότητα που αξιολογήθηκε σύμφωνα με το CTCAE v3.0, το απόλυτο ποσοστό όψιμης τοξικότητας $\geq 3^{\text{ου}}$ βαθμού ήταν 14% και αφορούσε κυρίως εξελκώσεις, και το ποσοστό οξείας τοξικότητας $\geq 3^{\text{ου}}$ βαθμού αυξήθηκε κατά 9% σε σύγκριση με το αντίστοιχο σε προηγούμενη μελέτη⁶¹.

Ολοκληρώνοντας, οι Chichet et al⁷⁸ στην Πολωνία, οι Varma et al⁵⁸ στην Αμερική και οι Bakker et al⁶² στην Ολλανδία μελέτησαν τις επιπτώσεις εφαρμογής ΥΘ στο δέρμα. Αρχικά, στόχος της μελέτης των Chichet και συν⁷⁸ ήταν να συγκρίνουν τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα σχετικά με την πρώιμη τοξικότητα του υψηλού ρυθμού δόσης βραχυθεραπείας (HDRBT) σε ομάδα ελέγχου χωρίς εφαρμογή ΥΘ και σε ομάδα παρέμβασης με χρήση ΥΘ, σε πρώιμο στάδιο ασθενών με νεοπλασματική νόσο μαστού υπό θεραπεία συντήρησης μαστού (BCT). Συνολικά συμμετείχαν 57 ασθενείς που έλαβαν HDRBT μετά από BCT, ακολουθούμενη από εξωτερική δέσμη ΑΚΤΘ σε ολόκληρο το μαστό, σε καθημερινή δόση 2 Gy, μέχρι τη συνολική δόση των 46-50 Gy. Η τεχνική που εφαρμόστηκε ήταν σε αντίθετα εφαπτόμενα πεδία με ενέργεια φωτονίου στα 6 MV. Από το παραπάνω σύνολο ασθενών, επιλέχθηκε η ομάδα παρέμβασης, που αποτελούνταν από 32 άτομα (56.1%) και χορηγήθηκε επιπλέον διάμεση ΥΘ μέσω μικροκυμάτων, πριν από τη βραχυθεραπεία. Ωστόσο, η επιλογή αυτών των ασθενών δεν έγινε τυχαία, αλλά μετά από εμφύτευση ελαστικών σωλήνων στον αδένα του μαστού, προκειμένου να μετρηθεί το βάθος και οι αποστάσεις μεταξύ των εφαρμοστών. Έτσι, θεωρήθηκε ιδανικό τουλάχιστον 6-7cm, ώστε να αποφευχθεί η ακούσια θέρμανση του δέρματος, και θερμομετρικοί καθετήρες τοποθετήθηκαν για τη μέτρηση και τον έλεγχο της θερμοκρασίας. Η καθορισμένη θερμοκρασία αναφοράς ήταν 43°C, ο προβλεπόμενος θεραπευτικός χρόνος ήταν 60 λεπτά και το χρονικό διάστημα μεταξύ ολοκλήρωσης της συνεδρίας ΥΘ και έναρξης της ΑΚΤΘ κυμάνθηκε μεταξύ 5-60 λεπτών με διάμεσο τα 30 λεπτά. Η παρακολούθηση των ασθενών γινόταν με κλινική εξέταση, αρχεία φωτογραφιών και προγραμματισμένες μαστογραφίες, αξιολογώντας την παρουσία, τη σοβαρότητα και τη διάρκεια ραδιοδερματίτιδας, δερματικού οιδήματος και ερυθρήματος μεταξύ των δύο ομάδων. Με την ολοκλήρωση της θεραπείας υπολογίστηκε η διάμεση θερμοκρασία αναφοράς 42.2°C και ο διάμεσος θεραπευτικός χρόνος 61.4 λεπτά, γεγονός που επέτρεψε στον όγκο να λάβει τη συνολική θερμική δόση με διάμεσο χρόνο 42 λεπτών. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι δεν υπήρξαν νέες υποτροπές, παρά μόνο απομακρυσμένες μεταστάσεις σε 5 ασθενείς (8.9%), 2 στην ΟΕ και 3 στην ΟΠ. Επίσης, η μόνη σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε στην επίπτωση και τη διάρκεια του δερματικού

οιδήματος αφορούσε τον τρόπο κλασματοποίησης της ΑΚΤΘ, χωρίς να επηρεάζεται από την προσθήκη ΥΘ ($p=0.006$).

Στη συνέχεια, οι Varma και συν⁵⁸ πραγματοποίησαν τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή χορηγώντας ταυτόχρονη θερμοακτινοθεραπεία σε ασθενείς με ΚΜ με ελάχιστες έως μη υπολειμματικές διαταραχές και χωρίς προηγούμενη ΑΚΤΘ στο θωρακικό τοίχωμα. Στη δοκιμή εγγράφηκαν 59 ασθενείς, όμως 2 απέσυραν τη συγκατάθεση τους αμέσως χωρίς να λάβουν ΥΘ, οπότε απέμειναν 57. Η προγραμματισμένη ΑΚΤΘ περιλάμβανε συνολική δόση 46-50 Gy σε κλάσματα των 1.8-2 Gy με στόχο το θωρακικό τοίχωμα και τους λεμφαδένες, χορηγούμενη με πεδία φωτονίων 6 MV. Ταυτόχρονα, εφαρμοζόταν ΥΘ σε συνεδρίες μίας ώρας, μέσω υπερήχων, περιλαμβάνοντας το πρωταρχικό σημείο του όγκου στο μισό πεδίο ΥΘ, και τυχαιοποιημένα το άλλο μισό βρισκόταν είτε στο μέσο ($n=27$) είτε στο πλάι ($n=30$) του πρωτογενούς όγκου. Επίσης, ένας μη θερμαινόμενος ελεγχόμενος τομέας βρισκόταν στην άλλη πλευρά της πρωτοπαθούς βλάβης, αφήνοντας κενό 5cm από τον εφαρμοστή ΥΘ, ώστε να είναι σίγουρη η αδυναμία θέρμανσης αυτού. Μεταξύ των συνεδριών ΥΘ μεσολαβούσε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 72 ωρών. Προσδιορίστηκαν δύο σκέλη μελέτης που διαφοροποιούνταν ως προς τον αριθμό των θεραπειών ΥΘ, δηλαδή στο πρώτο λάμβαναν 4 συνεδρίες, συνήθως μία φορά την εβδομάδα τις πρώτες 4 εβδομάδες της θεραπείας ($N_1=50$), ενώ στο δεύτερο λάμβαναν 8 συνεδρίες κατά προτίμηση εντός των 4 εβδομάδων της ΑΚΤΘ ($N_2=7$). Ο θερμικός στόχος θέρμανσης όλων των ελεγχόμενων θέσεων ήταν τουλάχιστον 41°C για τουλάχιστον 30 λεπτά, με περιορισμό της μέγιστης θερμοκρασίας δέρματος στους 43°C. Παράλληλα, γινόταν συνεχής παρακολούθηση της θερμοκρασίας με θερμοαισθητήρες επιφανείας και διάμεσους ανιχνευτές σε βάθος >1cm. Οι δερματικές αλλαγές στις θερμαινόμενες και μη θερμαινόμενες ελεγχόμενες περιοχές αξιολογήθηκαν με την οπτική κλίμακα που βασίζεται στο σύστημα RTOGLENT. Το 30% των ασθενών εμφάνισε υποτροπές της νόσου, περιλαμβάνοντας 2 τοπικές διάχυτες στο θωρακικό τοίχωμα και 2 τοπικές στο περιοχικό σύστημα. Επίσης, από τους ασθενείς που παρουσίασαν οξεία τοξικότητα στο θωρακικό τοίχωμα, η πλειοψηφία αφορούσε θερμαινόμενους και μη τομείς (21/25) και σε όλες τις περιπτώσεις επουλώθηκαν. Σχετικά με την μακροπρόθεσμη τοξικότητα, μόλις 8 περιπτώσεις αφορούσαν $\geq 3^{\text{ου}}$ βαθμού, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία εξέλκωση $\geq 2^{\text{ου}}$ βαθμού. Συνολικά, αποδείχθηκε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θερμαινόμενων και ελεγχόμενων περιοχών τη στιγμή ανάπτυξης νοσηρότητας $\geq 2^{\text{ου}}$ βαθμού ($p=0.38$). Ακόμη, δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ διαστήματος χωρίς $\geq 2^{\text{ου}}$ βαθμού νοσηρότητα στις θερμαινόμενες περιοχές και συνολικής θερμικής δόσης ή συνολικού αριθμού συνεδριών ΥΘ, αφού από τους ασθενείς του δεύτερου σκέλους, μόνο 2 εμφάνισαν νοσηρότητα είτε μόνο στη θερμαινόμενη περιοχή ($2^{\text{ου}}$ βαθμού), είτε και στις δύο περιοχές ($3^{\text{ου}}$ βαθμού).

Ακολούθησε στην Ολλανδία μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης των Bakker και συν⁶², όπου διερευνήθηκε η σχέση θερμικής δερματικής βλάβης (TSD) με τα επίπεδα ισοδυναμίας χρόνου-θερμοκρασίας σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ΚΜ υπό αγωγή ΥΘ και εκ νέου ΑΚΤΘ, καθώς επίσης και αν το ιστορικό θεραπειών αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης TSD. Στη μελέτη συμμετείχαν 262 γυναίκες, -όλες προηγουμένως είχαν λάβει ΑΚΤΘ, το

62% και ΧΜΘ, και το 96% και χειρουργική επέμβαση- που έλαβαν ΑΚΤΘ 8x4 Gy δύο φορές την εβδομάδα σε 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη από εβδομαδιαίες συνεδρίες ΥΘ (εντός 30-60 λεπτών) με αύξηση της θερμοκρασίας εντός του όγκου τουλάχιστον στους 41°C για μία ώρα, και παράλληλη διατήρηση της μέγιστης θερμοκρασίας στους γύρω φυσιολογικούς ιστούς κάτω από 44°C. Η ΥΘ εφαρμοζόταν μέσω ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων με μικροεφαρμογείς επαφής στα 434 MHz, καθώς επίσης χρησιμοποιήθηκε μια επίπεδη σακούλα νερού που περιείχε κυκλοφορούμενο απιονισμένο νερό ελεγχόμενης θερμοκρασίας και τοποθετήθηκε μεταξύ κεραίας ΥΘ και δέρματος, ώστε να διατηρηθεί η θερμοκρασία στην επιφάνεια του δέρματος στο θεραπευτικό επίπεδο των 42°C. Για τον έλεγχο της θερμοκρασίας τοποθετήθηκε επεμβατικά ένας ανιχνευτής θερμοηλεκτρικού ζεύγους 7-σημείων, 2-3 ανιχνευτές τοποθετήθηκαν σε περιοχές με χαμηλή αιμάτωση, όπως ο ουλώδης ιστός (σε σημείο χειρουργικής εκτομής), και οι υπόλοιποι ανιχνευτές εξαπλώθηκαν γύρω στην περιοχή-στόχο, με αποτέλεσμα να υπάρχουν τουλάχιστον 43 σημεία που μετρούνταν κάθε 30 δευτερόλεπτα. Το 26% των ασθενών που ανέπτυξε ένα ή πολλαπλά σημεία TSD, υποβλήθηκε συνολικά σε 335 συνεδρίες ΥΘ και υπήρξαν 79 σημεία TSD που συνέβησαν στην 1^η (n=26), στη 2^η (n=17), στην 3^η (n=27) και στην 4^η (n=9) συνεδρία αντίστοιχα. Μάλιστα, αποδείχθηκε ότι η T_{max} δεν ήταν ίδια για τις συνεδρίες πριν από TSD, για συνεδρίες που είχαν ως αποτέλεσμα TSD και συνεδρίες μετά από TSD (p<0.001), καθώς επίσης ότι οι συνεδρίες ασθενών χωρίς TSD είχαν σημαντικά χαμηλότερη T_{max}, από τις συνεδρίες εκείνων που παρατηρήθηκε TSD (p<0.001). Επίσης, οι ερευνητές κατέληξαν ότι, προέκυψαν θερμικές δερματικές βλάβες, σε σχέση με το μέγεθος της ουλής και τα σημεία μέτρησης, συχνότερα στον ουλώδη ιστό. Ακόμη, σύμφωνα με το μοντέλο ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκε, βρέθηκε ότι ο περιορισμός της μέγιστης θερμοκρασίας του ουλώδη ιστού σε κάθε σημείο μέτρησης στους 43.7°C και του CEM43 στα 66 λεπτά, θα σήμαινε ότι η πιθανότητα παρατήρησης TSD στο σημείο μέτρησης ήταν το πολύ 5%.

Τέλος, οι Curt Heese et al⁷⁶ στην Αμερική δημοσίευσαν το 2012 μία αναδρομική μελέτη σχετικά με την ανακούφιση που βιώνουν οι ασθενείς με τοπικά προοδευτικό ΚΜ ανθεκτικό στη χημειοακτινοβολία, μετά από επιφανειακή ΥΘ και εξωτερική δέσμη ακτινοβολίας. Συμμετείχαν 39 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΑΚΤΘ συνολικής δόσης 45 Gy διαχωρισμένη σε 30 κλάσματα των 1.5 Gy ,δύο φορές ημερησίως με τουλάχιστον 6 ώρες διαφορά μεταξύ των δόσεων, για 3 εβδομάδες. Υπήρξε η δυνατότητα μείωσης της κλασματοποιημένης δόσης στο 1.2 Gy και της συνολικής δόσης στα 36 Gy σε προ-ακτινοβοληθείσες περιοχές κοντά στο βραχιόνιο πλέγμα. Παράλληλα, εφαρμόστηκε τοπική ΥΘ μέσω του συστήματος BSD 500, με θερμοκρασία-στόχο 40-44°C για 45-60 λεπτά (το εύρος εξαρτώταν από την ανοχή των ασθενών), δύο φορές την εβδομάδα, και γινόταν έλεγχος αυτής με ανιχνευτές επιφανείας. Επιπλέον, σε 17 συμμετέχοντες χορηγήθηκε ταυτόχρονα συστηματική αντινεοπλασματική φαρμακευτική αγωγή, ώστε να ενισχυθούν τα αποτελέσματα της τοπικής θεραπείας. Εφόσον το επίκεντρο ήταν η ανακούφιση των ενοχλητικών συμπτωμάτων (π.χ. πόνος) και σημείων (π.χ. λεμφικό οίδημα) της κακοήθειας, η ένδειξη «κλινικό όφελος» έχει οριστεί ως ιατρικό αρχείο τεκμηρίωσης της βελτίωσης που αναφέρθηκε από τον ασθενή, καθώς και τα ευρήματα φυσικών εξετάσεων ή ακτινογραφικής απεικόνισης

(π.χ. CT, PET scan) ως απόδειξη μείωσης του μεγέθους του όγκου. Μια δεύτερη κατηγορία ανταπόκρισης, το «μείζον κλινικό όφελος», ορίστηκε ως τεκμηρίωση στο ιατρικό αρχείο της σημαντικής βελτίωσης που αναφέρθηκε από τον ασθενή στα συμπτώματα που σχετίζονται με τη νεοπλασματική νόσο (π.χ. πόνος) ή αντικειμενική ένδειξη μειώσεων στις μάζες του όγκου (π.χ. ευρήματα στη CT), ή και τα δύο. Οι δύο παραπάνω κατηγορίες αξιολογήθηκαν και καταγράφηκαν 22 και 6 ασθενείς αντίστοιχα. Σχετικά με την τοξικότητα, ενώ ήταν συχνή η εμφάνιση σε τοπικό επίπεδο, όπως ερυθρότητα, απολέπιση του δέρματος, αργή επούλωση, δεν περιγράφεται στον ιατρικό φάκελο καμία περίπτωση ως μη διαχειρίσιμη, εφόσον δεν απαιτήθηκε για κανέναν ασθενή νοσηλεία λόγω επιπλοκών από το πρόγραμμα θεραπείας (π.χ. λοίμωξη, πόνος).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6:

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νεοπλασματική νόσος του μαστού είναι ο πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος στην Ευρώπη (υπολογίζεται για το 2020 13.3%) και ο δεύτερος πιο συχνός στις ΗΠΑ, μετά τον καρκίνο του δέρματος, και αποτελεί την 3^η και 2^η κύρια αιτία θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο, αντίστοιχα. Μάλιστα, ο θάνατος από καρκίνο μαστού αντιστοιχεί περίπου σε 143.000 σε ένα χρόνο παγκοσμίως. Εμφανίζεται πιο συχνά σε γυναίκες, γι' αυτό και οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης νεοπλασματικής νόσου μαστού είναι το φύλο (γυναίκα) και η ηλικία (αύξηση). Περίπου το 85% των καρκίνων του μαστού εμφανίζονται σε γυναίκες που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό, αλλά συμβαίνουν λόγω γενετικών μεταλλάξεων ως αποτέλεσμα της διαδικασίας γήρανσης και της ζωής γενικά, παρά των κληρονομικών μεταλλάξεων^{1,25}. Η βασική θεραπευτική αγωγή για τη νεοπλασματική νόσο του μαστού περιλαμβάνει κυρίως χειρουργική αντιμετώπιση, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία, στοχευμένη θεραπεία και ανοσοθεραπεία. Η χειρουργική επέμβαση είναι συνήθως η πρώτη γραμμή επίθεσης κατά του καρκίνου του μαστού, που στοχεύει στην αφαίρεση του όγκου και των παρακείμενων ιστών, εφαρμόζοντας ογκεκτομή, ολική μαστεκτομή, λεμφαδενικό καθαρισμό. Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται με μορφή ισχυρής ιονίζουσας ακτινοβολίας από ειδικές συσκευές υψηλής τεχνολογίας, για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Στη χημειοθεραπεία χρησιμοποιούνται ειδικά κυτταροστατικά φάρμακα για την καταστροφή του κακοήθους όγκου, αλλά και των καρκινικών κυττάρων που κυκλοφορούν στο αίμα ή έχουν εγκατασταθεί σε άλλους ιστούς. Οι δύο βασικές κατηγορίες χημειοθεραπευτικών φαρμάκων που προτείνονται είναι οι ανθρακυκλίνες και οι ταξάνες. Ο τύπος θεραπείας που θα εφαρμοστεί, εξαρτάται από το στάδιο της νόσου, που καθορίζεται με βάση τον πρωτογενή όγκο (στάδιο T), τη συμμετοχή των λεμφαδένων (στάδιο N) και την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων (στάδιο M)^{33,36}.

Επίσης εδώ και αρκετά χρόνια, ως τέταρτος πυλώνας στην αντιμετώπιση νεοπλασματικής νόσου θεωρείται πλέον η υπερθερμία, συνδυαστικά με τη χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία και τη χειρουργική επέμβαση. Είναι γεγονός, ότι η υπερθερμία έχει αναγνωρισθεί και εγκριθεί ως ιατρική μέθοδος από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ). Μάλιστα, εφαρμόζεται στα μεγαλύτερα Ογκολογικά Κέντρα διεθνώς, προκειμένου να βοηθήσει και να ενισχύσει τους ασθενείς που πάσχουν από νεοπλασματική νόσο.

Μέσα από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση και τα αποτελέσματα που προέκυψαν, αποδεικνύεται ότι ο συνδυασμός των παραπάνω θεραπευτικών παρεμβάσεων σε συνδυασμό με την υπερθερμία μπορεί να εξασφαλίσει ένα καλύτερο αποτέλεσμα, όσον αφορά την πορεία και τη θεραπεία της νόσου.

Εστιάζοντας κυρίως στην κλινική απόκριση (ολική, μερική, σταθεροποίηση ή εξέλιξη της νόσου), στον τοπικό έλεγχο του όγκου και τη διάρκεια του, καθώς επίσης και στις τοξικές επιδράσεις που εμφανίζονται μετά την εφαρμογή.

6.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΝΟΣΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑΣ

Η τοπικά προχωρημένη και υποτροπιάζουσα νεοπλασματική νόσος του μαστού είναι συχνά δύσκολο πρόβλημα, με το οποίο έρχονται αντιμέτωποι οι κλινικοί ιατροί, εάν δεν είναι δυνατή η χειρουργική εκτομή. Ορατή ή ψηλαφητή, η νεοπλασματική νόσος συχνά ενισχύει τη συναισθηματική δυσφορία, ειδικά εάν σχετίζεται με οσμή, εκκρίσεις ή αιμορραγία. Ο τοπικός έλεγχος σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση, αλλά κυρίως θα βελτιώσει την ποιότητα ζωής. Ωστόσο, όταν η τοπική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της εκ νέου ΑΚΤΘ) και η βέλτιστη συστηματική θεραπεία δεν είναι αρκετές για τον τοπικό έλεγχο, είτε λόγω της έκτασης της τοπικής διαταραχής, είτε σε περίπτωση υποτροπιάζουσας νόσου, απαιτούνται πιο ισχυρές στρατηγικές για τον έλεγχο των όγκων. Σε αυτή την περίπτωση, καθίσταται αδύνατο να αγνοήσουμε την ιστορική επιτυχία της υπερθερμίας στον έλεγχο των ανθεκτικών βλαβών².

Από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, η πλειοψηφία αφορά την εφαρμογή ΥΘ σε συνδυασμό με ΑΚΤΘ επιφέροντας καλύτερα κλινικά αποτελέσματα σε πρωταρχικούς ή τοπικά υποτροπιάζοντες ΚΜ. Είναι ευρέως γνωστό ότι, η υπερθερμία μπορεί να είναι άμεσα κυτταροτοξική και μειώνει την ακτινοευσαιθησία των κυττάρων, αναστέλλοντας την αποκατάσταση μίας δυνητικά θανατηφόρου βλάβης, καθώς επίσης είναι και πιο αποτελεσματική στη φάση S του κυτταρικού κύκλου, συμπληρώνοντας τη σχετική αντίσταση αυτής της φάσης στην πρόκληση βλάβης από ακτινοβολία⁸. Στις μελέτες ποικίλουν η τεχνική και οι δόσεις ακτινοβολίας και φαίνεται πως η ΑΚΤΘ είναι καλύτερα ανεκτή όταν εφαρμόζεται σε κλασματοποιημένη μορφή με εξατομικευμένα πεδία σε κάθε ασθενή, συνήθως σε δόσεις 1.8-2 Gy, έως συνολική δόση 36-50 Gy, αναλόγως τη σοβαρότητα της διαταραχής, το μέγεθος του όγκου ή της υποτροπής και την πιθανή προηγούμενη δόση ακτινοβολίας που έχει λάβει. Ταυτόχρονα, υπάρχει διαφοροποίηση και στην εφαρμογή της υπερθερμίας, σχετικά με τα συστήματα που χρησιμοποιούνται, τη συχνότητα και τη χρονική σειρά (πριν ή μετά την ΑΚΤΘ). Στην πλειοψηφία, η ΥΘ εφαρμοζόταν 1-2 φορές την εβδομάδα, με εξαίρεση τις μεγάλες περιοχές-στόχους, όπου γινόταν έως και 4 φορές την εβδομάδα σε πολλαπλά πεδία^{60,61,73}, με διάρκεια περίπου 60-70 λεπτά, περιλαμβάνοντας συνήθως έναν αρχικό χρόνο προθέρμανσης, περίπου 10 λεπτά. Οι συμμετέχοντες συνήθως παρουσιάζουν σε ένα ποσοστό περίπου 95% συμμόρφωση στη θεραπεία. Η κλινική έκβαση αξιολογήθηκε αναφορικά με την κλινική απόκριση και διακρίθηκε σε πλήρης, μερική, σταθεροποίηση της διαταραχής και εξέλιξη αυτής, και συσχετίστηκε

άμεσα με τον τοπικό έλεγχο του όγκου, τη διάρκεια αυτού, πιθανές επόμενες υποτροπές ή μεταστάσεις και με τη συνολική επιβίωση.

Αρχικά, το μέγεθος του όγκου σε τοπικά υποτροπιάζοντα ΚΜ συχνά περιγράφεται ως σημαντικός προγνωστικός παράγοντας σε κλινικό επίπεδο. Στην αναδρομική μελέτη τους οι Oldenborg et al⁷³ διαχώρισαν τέσσερις ομάδες ασθενών με βάση το μέγεθος του νεοπλάσματος, ως εξής: <3cm, 3-5cm, 5-10cm και >10cm, και βρέθηκε ότι 48% των ασθενών που συμμετείχε ανήκε στην ομάδα των >10cm. Αν και υπολογίστηκε συνολική απόκριση 86% (58% CR και 28% PR), 12% σταθερότητα και 2% εξέλιξη της, από πολυπαραγοντική ανάλυση προγνωστικών παραγόντων για τον τοπικό έλεγχο, βρέθηκε ότι το μέγεθος του όγκου παίζει σημαντικό ρόλο ($p=0.04$). Παράλληλα, οι Dharmiaiah et al⁶⁴ στη μελέτη τους αναλύοντας μικρότερο δείγμα ασθενών, περιέγραψαν το μέγεθος του νεοπλάσματος βάσει του όγκου του (διάμεσος 573.9cc, με εύρος 11.7-3619.8cc), τονίζοντας τους μεγάλους όγκους. Παρότι η συνολική απόκριση ήταν καλή (61%), το ποσοστό ολικής απόκρισης ήταν πιο χαμηλό σε σύγκριση με άλλες μελέτες, πιθανόν λόγω της ένταξης ασθενών με μεγαλύτερους όγκους διαταραχών, στους οποίους μόνο η μερική απόκριση αναμένεται. Μάλιστα, 10 (27.7%) από τους ασθενείς είχαν όγκο >1500cc, εκ των οποίων οι 6 είχαν >2300cc. Ωστόσο, σε περίπτωση μεγάλων, εντοπισμένων και ακανόνιστων βλαβών, η μέτρηση της διαμέτρου (cm), ή της περιοχής (cm²), ή του όγκου (cm³) μπορεί να είναι δύσκολη και μερικές φορές αδύνατη. Οι Oldenborg et al⁶¹ σε δημοσίευση τους ανέλυσαν μία υποομάδα των πιο πάνω ασθενών που έπασχαν από νεοπλασματική νόσο μαστού «en cuirasse», προσδιορίζοντας τις βλάβες στο $\geq 1/2$ ομόπλευρο θωρακικό τοίχωμα και εμφανίζοντας ποσοστά απόκρισης CR 30%, PR 42%, SD 22%, PD 6%, ενώ με το διαχωρισμό σε $\geq 3/4$ του θωρακικού τοιχώματος, τα ποσοστά συνολικής κλινικής απόκρισης διέφεραν επίσης σημαντικά.

Λαμβάνοντας υπόψη τη σχετική βιβλιογραφία για τη χορήγηση ΥΘ και εκ νέου ΑΚΤΘ στη θεραπεία του ΤΥΚΜ, η παρουσίαση των ποσοστών απόκρισης, χρησιμοποιώντας συσσωρευμένα δεδομένα όλων των ασθενών χωρίς διαστρωμάτωση ανά μέγεθος όγκου και άλλους προγνωστικούς παράγοντες, μέχρι σήμερα, δεν είναι ικανοποιητική. Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Datta et al⁸⁰, επιλέχθηκε μόνο η τιμή CR ως παράμετρος καθοριστικού αποτελέσματος. Πιο συγκεκριμένα, 779 προ-ακτινοβολημένοι ασθενείς από 16 μελέτες με ένα ή δύο σκέλη υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ΥΘ/εκ νέου ΑΚΤΘ, επιτυγχάνοντας ποσοστό CR 66.6%. Οι Oldenborg και συν⁶¹ σημείωσαν ότι αυτά τα σχετικά υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης προέκυψαν από τη συμπερίληψη μελετών με μικρές, μεμονωμένες βλάβες. Κατά την αξιολόγηση των πρώτων 73 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία από το Σεπτέμβριο του 2009 έως τον Ιούλιο του 2015 με WIRA-HT / re-RT, οι Notter et al⁷⁰ ανέφεραν ποσοστό ύφεσης 61% CR μακροσκοπικής νόσου. Ακόμη, στην αξιολόγηση που παρουσίασαν οι ίδιοι το 2020, το ποσοστό CR σε 170 ασθενείς με μακροσκοπική νόσο που υποβλήθηκε στην ίδια θεραπεία από το Σεπτέμβριο του 2009 έως το Σεπτέμβριο του 2019 ήταν 43%⁵⁹. Το γεγονός αυτό εξηγείται, διότι σε αυτό το χρονικό διάστημα, το

ποσοστό των ασθενών με όγκους μεγάλου μεγέθους, καθώς και με καρκινώματα λεμφαγγείωσης και έλκη συνεχώς αυξανόταν, ενώ το ποσοστό των μικρών όγκων μειώθηκε. Αυτό επιβεβαιώνεται επίσης, και από ενδιάμεσες αναλύσεις σε 102 ασθενείς⁸¹ και 140 ασθενείς⁸².

Με βάση τα παραπάνω, προτάθηκε και εφαρμόστηκε από τους M. Notter et al⁵⁹ μία νέα ταξινόμηση τοπικά υποτροπιάζοντος καρκίνου του μαστού, η οποία μπορεί να βελτιώσει τη σύγκριση των δεδομένων. Παρατηρήθηκε ότι θεώρησαν σημαντική την υπόδειξη για παρουσία καρκινωμάτων λεμφαγγείωσης και ελκών, εκτός από το μέγεθος του όγκου, ενώ δε δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στη διαφοροποίηση μεταξύ «οζώδους» και «διάχυτης» διαταραχής. Αυτή η νέα ταξινόμηση επιτρέπει τη διαστρωμάτωση των ασθενών σε ξεχωριστές προγνωστικές ομάδες, που κυμαίνονται από υψηλή πιθανότητα να επιτευχθεί CR (rClass I), ενώ στην πιο προηγμένη ομάδα (rClass IV) η PR μπορεί να εκτιμηθεί ως το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα θεραπείας με σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής. Επομένως, η ταξινόμηση μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη για τη γενική λήψη αποφάσεων μεταξύ θεραπευτικού και ανακουφιστικού σκοπού, μαζί με άλλους σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν, όπως καρκινωματική λεμφαγγείωση, έλκος, κατάσταση υποδοχέα ορμονών, εμφάνιση οζιδιακών μαζών, απομακρυσμένη μετάσταση, χρονικό διάστημα μεταξύ πρωτοβάθμιας θεραπείας και υποτροπής. Αναμένεται, τα rClass 0 και rClass I να εμφανίζουν καλύτερο τοπικό έλεγχο μετά από CR, και το rClass IV χειρότερη συνολική επιβίωση (OS). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, παρά την μεγάλη διαφορά στο ποσοστό απόκρισης, οι τάξεις II και III δε δείχνουν σημαντική διαφορά στον τοπικό έλεγχο μετά από CR και OS.

Στα παραπάνω έρχονται να προστεθούν πολυπαραγοντικές αναλύσεις σχετικά με τους συντελεστές που επηρεάζουν τον τοπικό έλεγχο του όγκου (LC) και τη διάρκεια διατήρησής του. Συγκεκριμένα, οι μεταβλητές που αναλύθηκαν και μελετήθηκαν ως προς τη στατιστική τους σημαντικότητα ήταν: η αρχική σταδιοποίηση του όγκου, το χρονικό διάστημα από τον πρωτογενή όγκο έως την τρέχουσα υποτροπή, το χρονικό διάστημα από την πρωτογενή ΑΚΤΘ έως την εκ νέου ΑΚΤΘ, το χρονικό διάστημα από την τρέχουσα χειρουργική επέμβαση έως reRT, οι υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης, η παρουσία θετικού ή αρνητικού Her2neu, τα ανατομικά στοιχεία των υποτροπών, η έκταση της χειρουργικής επέμβασης, η ηλικία, η παρουσία / ιστορικό απομακρυσμένων μεταστάσεων (DM), η παρουσία / ιστορικό περιφερειακής νόσου, η θέση και το μέγεθος όγκου πριν από τη χειρουργική επέμβαση, η λεμφαγγειίτιδα, τα επεισόδια υποτροπής, το έτος θεραπείας (κυρίως αφορά τις τεχνικές και τα συστήματα που χρησιμοποιήθηκαν), η θεραπευτική αγωγή ΥΘ και reRT (ο αριθμός των συνεδριών, το μέγεθος του πεδίου, οι διάμεσες θερμοκρασίες και δόσεις ακτινοβολίας, το ιστιτούτο που εφαρμόστηκε), η τρέχουσα ΧΜΘ και ορμονοθεραπεία, καθώς και οι προηγούμενες θεραπείες που είχε λάβει. Τελικά, η διάρκεια του τοπικού ελέγχου επηρεάζεται αρνητικά από την παρουσία προηγούμενων τοπικών υποτροπών, την παρουσία

απομακρυσμένων μεταστάσεων, την ύπαρξη όγκων μεγαλύτερων μεγεθών (≥ 10 cm) και το μικρότερο χρονικό διάστημα έως την υποτροπή. Επίσης, το σημείο της υποτροπής επηρεάζει την έκβαση, δηλαδή οι ασθενείς με περιφερειακή διαταραχή παρουσιάζουν επιδείνωση της κατάστασης, σε σύγκριση με ασθενείς με τοπική διαταραχή. Μάλιστα, ο κίνδυνος υποτροπής ήταν σχεδόν διπλάσιος για ασθενείς με υποτροπές εντός του μαστού, σε σύγκριση με ασθενείς με υποτροπές στο θωρακικό τοίχωμα. Αυτό οφείλεται πιθανώς στην παρουσία επιπλέον φτωχών προγνωστικών παραγόντων στην ομάδα των ασθενών με υποτροπές της νόσου, όπως ο τοπικά προχωρημένος καρκίνος του μαστού κατά την πρωτογενή διάγνωση, οι αμφίπλευρες υποτροπές ή οι υποτροπές μεγάλου μεγέθους. Επίσης, οι υποτροπές στο μαστό είναι πιο δύσκολο να στοχοποιηθούν με υπερθερμία και να θερμανθούν ομοιογενώς, κυρίως λόγω τεχνικών περιορισμών^{57,61,67,72}.

Είναι γνωστό ότι σε ασθενείς με τοπικές υποτροπές ΚΜ μετά από προηγούμενη ΑΚΤΘ, η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική επέμβαση, ενώ σε εκτεταμένη διαταραχή στο στήθος μπορεί να απαιτείται εκτομή του θωρακικού τοιχώματος. Σε μελέτη των Pol van der CC et al⁸³ σχετικά με τους προγνωστικούς παράγοντες σε θεραπευτικές εκτομές θωρακικού τοιχώματος λόγω υποτροπών ΚΜ, βρέθηκε ότι παρουσιάστηκαν υποτροπές στο 38% των ασθενών (συνολικό δείγμα ασθενών: 77), το ποσοστό του LC μετά από 5 χρόνια ήταν 51%, με 12% ποσοστό επιβίωσης χωρίς διαταραχές και το ποσοστό της πενταετούς συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν 25%. Σε πιο πρόσφατες μελέτες αποδεικνύεται ότι τα ποσοστά είναι συγκρίσιμα, παρά το γεγονός ότι υπήρχαν ασθενείς λιγότερο ευνοημένοι με ανεγχείρητους όγκους. Λαμβάνοντας υπόψη τα ποσοστά LC που επιτεύχθηκαν, η τοπική χειρουργική επέμβαση, όταν είναι εφικτή, παραμένει η θεραπεία επιλογής και μπορεί να ακολουθηθεί από εκ νέου ΑΚΤΘ (re-RT) και ΥΘ σε περίπτωση ατελούς εκτομής. Ωστόσο, λόγω του ευνοϊκού αποτελέσματος με λιγότερη τοξικότητα, η re-RT και η ΥΘ προτιμώνται από την εκτεταμένη εκτομή του θωρακικού τοιχώματος. Μάλιστα, σε μελέτες που έχει αποδειχθεί ότι η εφαρμογή re-RT και ΥΘ για υποκλινική νόσο έχει ως αποτέλεσμα 78% πενταετή LC και 60% πενταετή OS⁷², κατ' επέκταση είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε ασθενείς με μεταμοσχεύσεις ιστών⁷⁷.

Ένα άλλο ερώτημα που προκύπτει είναι, εάν το κλινικό αποτέλεσμα μπορεί να βελτιωθεί με ταυτόχρονη συστηματική θεραπεία. Από δημοσιευμένα αποτελέσματα παραμένει ασαφές εάν η προσθήκη χημειοθεραπείας στην υπερθερμία και την ακτινοβολία βελτιώνει τα αποτελέσματα. Μάλιστα σε μία από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, λόγω της πολύ εκτεταμένης διαταραχής που υπάρχει στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών, πιστεύεται ότι η επίτευξη υψηλού ποσοστού ολικής κλινικής απόκρισης αντιπροσωπεύει μια βελτίωση σε σχέση με αυτό, που μπορεί να έχει επιτευχθεί μόνο με ακτινοβολία και υπερθερμία⁶⁵. Παράλληλα, σε άλλη μελέτη όπου οι ασθενείς δεν έλαβαν χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της τοπικής θεραπείας, αλλά δόθηκε ταυτόχρονη ορμονοθεραπεία, υπήρχε μια τάση για υψηλότερο ποσοστό τοπικού ελέγχου του όγκου. Ωστόσο, ενέχεται ο κίνδυνος

μεροληψίας επιλογής σε αυτήν τη σύγκριση, διότι το 50% των ασθενών που συνέχισαν την ορμονική θεραπεία, την είχαν ξεκινήσει >2 μήνες πριν, αποδεικνύοντας ότι η θεραπεία είχε ευεργετική επίδραση. Επομένως, αυτοί οι ασθενείς μπορεί να αντιπροσωπεύουν μια υποομάδα με μια καλύτερη πρόγνωση⁷¹.

Στη διαχείριση της υποκλινικής νόσου, ένας από τους σημαντικούς λόγους για την εφαρμογή υπερθερμίας, η επίδρασή της δηλαδή σχετικά με τη φυσιολογία του όγκου, πιθανώς δεν ισχύει. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ελάχιστες θερμικές δόσεις-στόχοι στους 41°C για 30-60 λεπτά μπορεί να προκαλέσουν σημαντική υποξία στον όγκο. Ωστόσο, για επιλεγμένες περιοχές που είναι υπό αγωγή και δεν έχουν προηγουμένως ακτινοβοληθεί, οι μικρο-μεταστάσεις του όγκου μοιράζονται τη φυσιολογία του φυσιολογικού ιστού και τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορούν ακόμη να επωφεληθούν από την υπερθερμία μέσω του μηχανισμού ακτινοευαισθησίας που προκαλείται από τη θερμότητα (HIR-Heat Induced Radiosensitization). Σε αυτή την περίπτωση, υποστηρίζεται η εφαρμογή ταυτόχρονης υπερθερμίας και ακτινοθεραπείας. Η HIR έχει αποδειχθεί ότι εξαρτάται από το χρόνο: εάν η ακτινοβολία χορηγείται κατά τη διάρκεια της ΥΘ (ταυτόχρονη θερμοακτινοθεραπεία), για 1 ώρα στους 41°C παράγεται επίπεδο HIR συγκρίσιμο με 2 ώρες ή περισσότερο εάν η ΑΚΤΘ ακολουθεί αμέσως την ΥΘ (διαδοχική θερμοακτινοθεραπεία)⁵⁸. Μάλιστα, οι Notter et al⁷⁰ στη μελέτη που πραγματοποίησαν, προσπάθησαν να επιτύχουν σχεδόν ταυτόχρονο συνδυασμό ΥΘ και ΑΚΤΘ, ξεκινώντας με wIRA ΥΘ ακολουθούμενη από ΑΚΤΘ εντός 1-4 λεπτών, ενώ παράλληλα διατηρούσαν αυξημένη τη θερμοκρασία, χρησιμοποιώντας ένα προθερμασμένο στρώμα κατά τη μεταφορά του ασθενούς στον επιταχυντή και ένα προθερμασμένο bolus στην εφαρμογή ηλεκτρονίων. Αυτό χρησιμοποιείται μόνο για λίγα λεπτά κατά τη διάρκεια της ΑΚΤΘ με δέσμη ηλεκτρονίων και όχι ως κύριο μέρος της ΥΘ, διατηρώντας υψηλή θερμοκρασία στο δέρμα κατά την ακτινοβολήση. Έτσι, η διατήρηση όσο το δυνατό συντομότερων χρονικών διαστημάτων μεταξύ ΥΘ και εκ νέου ΑΚΤΘ, είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση τοπικού ελέγχου του όγκου που επιτυγχάνεται με πιο χαμηλή δόση επανακτινοβολήσης⁷⁸. Επίσης, φαίνεται ότι οι βιολογικά σημαντικές θερμικές δόσεις για τον ιστό του όγκου, μπορούν να επιτευχθούν με τέσσερις ή περισσότερες ταυτόχρονες συνεδρίες ΥΘ, ενσωματωμένες σε κλασματοποιημένη ΑΚΤΘ.

Παράλληλα με το συνδυασμό ΑΚΤΘ και ΥΘ, έχει αποδειχθεί ότι και η ΧΜΘ όταν εφαρμόζεται συνδυαστικά με την ΥΘ μπορεί να επιφέρει πιο ευεργετικά κλινικά αποτελέσματα. Αυτό συμβαίνει διότι, η υπερθερμία μπορεί να αυξήσει την αιματική ροή του όγκου, ακόμη και σε πιο κεντρικά σημεία του, βελτιώνοντας έτσι την οξυγόνωση του, που με τη σειρά της οδηγεί σε διανομή υψηλότερης συγκέντρωσης χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Επίσης, μπορεί να δράσει συνεργικά κατευθείαν με τους ίδιους τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, για να ενισχύσει την κυτταροτοξικότητά τους. Συγκεκριμένα, από μελέτες παρατηρείται απόπτωση των νεοπλασματικών κυττάρων όταν συνδυάζεται η ΥΘ με αλκυλιωτικούς

παράγοντες, αντιβιοτικά και φάρμακα πλατίνες⁶⁵. Επίσης, η χρήση συνδυασμού λιποσωμάτων και ΥΘ βελτιώνει εξίσου τη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων, διότι η ΥΘ αυξάνει την εξαγγείωση των λιποσωμάτων από τους μικροαγγειακούς όγκους, και κατ' επέκταση αυξάνει συνολικά τη συσσώρευση του αντινεοπλασματικού σκευάσματος στους όγκους⁶³.

Στις μελέτες που ανασκοπήθηκαν, αποδείχθηκε πολύ σημαντική η χορήγηση χαμηλής θερμοκρασίας λιποσωμικής δοξορουβικίνης σε συνδυασμό με ήπια τοπική ΥΘ. Μάλιστα, αποδείχθηκε ότι η μέγιστη διανομή φαρμάκου με αυτόν τον τρόπο, συμβαίνει όταν το φάρμακο χορηγείται κατά τη διάρκεια της θέρμανσης, παρά πριν από αυτή. Αυτό συμβαίνει διότι, η δοξορουβικίνη έχει αναφερθεί ότι έχει τελικό χρόνο ημίσειας ζωής στο εύρος 20-48 ωρών, η μη ευαίσθητη στη θερμοκρασία λιποσωμική σύνθεση της δοξορουβικίνης έχει χρόνο ημιζωής περίπου 55 ώρες, ενώ η LTLD έχει πολύ πιο σύντομο χρόνο ημιζωής, της τάξης των 35 λεπτών, ανεξάρτητα από τη δόση. Επομένως, αναφορικά με τη LTLD, η διανομή του φαρμάκου θα μπορούσε να αυξηθεί σημαντικά με θέρμανση κατά τη διάρκεια χορήγησής του, ώστε να μεγιστοποιηθεί το θεραπευτικό όφελος⁷⁹.

Παράλληλα, η μελέτη των Vujaskovic et al⁶³ έδειξε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια εφαρμογής μιας λιποσωμικής χημειοθεραπευτικής αγωγής σε συνδυασμό με ΥΘ σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένους ΚΜ. Αν και το ποσοστό της πλήρους παθολογικής απόκρισης ήταν μόλις 9%, η αθροιστική (πλήρης και μερική) παθολογική απόκριση ανέρχεται στο 61%. Τα παραπάνω αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, διότι πρόκειται για συμμετέχοντες με προχωρημένου σταδίου νεοπλασματικές νόσους μαστού (T3, T4) ή και φλεγμονώδεις καταστάσεις (T4d). Μάλιστα, τα αναφερόμενα υψηλά ποσοστά ολικής απόκρισης όγκου με παρόμοιες θεραπευτικές αγωγές αφορούσαν κυρίως ασθενείς με όγκους T1-3. Επίσης, παρά τις πιο προχωρημένες διαταραχές, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης χωρίς διαταραχές είναι παρόμοιο και συγκρίσιμο με αυτό άλλων μελετών με ασθενείς σταδίου II.

Ακόμη, από τις μελέτες αποδείχθηκε ότι η εφαρμογή θεραπειών ήπιας υπερθερμίας (41-43°C για 30-60 λεπτά) με την προσθήκη δοσηταξέλης προκάλεσε διακοπή στις φάσεις G2 / M του κυτταρικού κύκλου στα νεοπλασματικά κύτταρα. Μάλιστα, παρατηρήθηκε αναστολή των πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων του μαστού, προωθώντας την απόπτωση των νεοπλασματικών κυττάρων του μαστού και απέδωσαν συνεργιστικά αντικαρκινικά αποτελέσματα. Σε κλινικό περιβάλλον, κάποιες μελέτες έδειξαν ότι η νέα ανοσοενισχυτική χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με την υπερθερμία είναι μια εφικτή και καλά ανεκτή στρατηγική θεραπείας στη νεοπλασματική νόσο του μαστού για τους ασθενείς, επιτυγχάνοντας καλύτερη κλινική απόκριση και παρατείνοντας τη διάρκεια τοπικού ελέγχου του όγκου^{56,63,66}.

Αξιοσημείωτη είναι η αναφορά των ευεργετικών επιδράσεων του συνδυασμού ΥΘ και χημειοθεραπευτικών παραγόντων (φάρμακα, πακλιταξέλη και

καρβοπλατίνη) σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο του μαστού και πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις. Μετά από κλινική μελέτη με σύγκριση μεταξύ ομάδας ελέγχου και ομάδας παρέμβασης, αποδείχθηκε ότι η χορήγηση τοπικής ΥΘ αυξάνει την αιματική ροή στην ηπατική αρτηρία, βελτιώνοντας έτσι τη βιοδιαθεσιμότητα του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου στις ηπατικές μεταστάσεις. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αφενός την καλύτερη κλινική απόκριση του όγκου, επιτυγχάνοντας μερική υποχώρηση αυτού, καθώς επίσης και σταθεροποίησή του, αυξάνοντας τη συνολική αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής κατά 34%. Αφετέρου, υπάρχει καθυστέρηση χρονικά στην ανάπτυξη των μεταστάσεων, περίπου διπλάσια, γεγονός που βελτιώνει αισθητά την ποιότητα ζωής των ασθενών⁵⁶.

Επίσης, βρέθηκε σημαντική σχέση μεταξύ πλήρους απόκρισης όγκου και θερμικής δόσης (CEM43, χρόνος έκθεσης >42.5°C, χρόνος έκθεσης >43°C) στη μελέτη των Refaat et al⁶⁸, με τους ασθενείς που έλαβαν υψηλότερη θερμική δόση, να επιτυγχάνουν και μεγαλύτερα ποσοστά πλήρους απόκρισης (ως και 53%). Αντίθετα, οι Oldenborg et al στις μελέτες τους δεν βρήκαν καμία συσχέτιση, πιθανόν επειδή διερευνούσαν παραμέτρους που προέρχονταν από το δέρμα^{67,73}. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η διάρκεια του τοπικού ελέγχου του όγκου συνδέεται σημαντικά με την καταγεγραμμένη T₉₀ και την κατά μέσο όρο θερμοκρασία⁷¹. Τέλος, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων θερμικής δόσης και συνολικής επιβίωσης, αφού οι Refaat et al ανέφεραν ότι όταν οι ασθενείς ήταν υπό αγωγή ΥΘ σε θερμοκρασία πάνω από 42.5°C για περισσότερο από 200 λεπτά, είχαν καλύτερη συνολική επιβίωση, παράγοντας που παρέμεινε σημαντικός σε ακόλουθη πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από προσαρμογή για μικροσκοπική νόσο, δόση ΑΚΤΘ και χειρουργική εκτομή (μαστεκτομή)⁶⁸.

6.2 ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑΣ

Οι ευεργετικές επιδράσεις από την εφαρμογή ΥΘ σε συνδυασμό με ΑΚΤΘ ή/και ΧΜΘ ως προς την κλινική έκβαση των ασθενών με νεοπλασματική νόσο του μαστού είναι αδιαμφισβήτητες. Ωστόσο, εγκυμονούν κίνδυνοι, με σημαντικότερο την τοξικότητα που είναι πιθανό να προκληθεί κυρίως στο δέρμα και γενικότερα στον οργανισμό των ασθενών. Από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση παρατηρήθηκε ότι η τοξικότητα διακρίνεται σε οξεία και μακροπρόθεσμα, αναφορικά με το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την εφαρμογή της θεραπευτικής αγωγής, μέχρι την εμφάνιση του πρώτου σημείου. Επίσης, ταξινομείται σε 1^{ου}, 2^{ου}, 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού αναλόγως της σοβαρότητας που παρατηρείται σε επίπεδο κλινικής αξιολόγησης. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες τοξικές επιδράσεις είναι τα θερμικά εγκαύματα, οι φυσαλίδες, οι εξελκώσεις, ο πόνος, η νέκρωση του δέρματος. Όμως, από τις παραπάνω επιπτώσεις δεν είναι πάντα ξεκάθαρο εάν

οφείλονται όλες αποκλειστικά στην εφαρμογή ΥΘ, ή στην εφαρμογή των υπόλοιπων αγωγών ή ακόμη και σε συνδυασμό τους.

Μεταξύ των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στην ανασκόπηση, παρατηρήθηκε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της τοξικότητας και των μέγιστων θερμοκρασιών που εφαρμόζονται με τη θερμική δόση, καθώς επίσης και με την κατά μέσο όρο θερμοκρασία του δέρματος. Συγκεκριμένα, οι Linthorst et al⁷² διαπίστωσαν ότι οι επεμβατικά μετρήσιμες θερμικές παράμετροι δεν έχουν καμία επίδραση στη θερμοτοξικότητα, ενώ η επίπτωση των εγκαυμάτων 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού δείχνουν να αυξάνονται καθαρά με υψηλότερη μέγιστη θερμοκρασία δέρματος. Οι ασθενείς με μέγιστη θερμοκρασία δέρματος <43°C είχαν 15% συχνότητα εμφάνισης εγκαυμάτων 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού, ενώ η επίπτωση ήταν 32% σε ασθενείς με μέγιστη θερμοκρασία δέρματος >43°C (p=0.006). Επίσης, αποδείχθηκε ότι ο μεγάλος αριθμός θερμομετρικών αισθητήρων και το μικρότερο βάθος όγκου-στόχου (≤2.5cm) σχετίζονται με μεγαλύτερη τοξικότητα λόγω ΥΘ, γεγονός που οφείλεται στην εισαγωγή περισσότερων ανιχνευτών σε μια μεγάλη περιοχή-στόχο. Παράλληλα, το 2015 οι Linthorst et al⁷¹ απέδειξαν και πάλι ότι η επίπτωση εγκαυμάτων δέρματος 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού αυξήθηκε με υψηλότερη μέγιστη θερμοκρασία δέρματος, δηλαδή ήταν 13% με μέγιστη θερμοκρασία <43°C και 28% με θερμοκρασία >43°C (p=0.003). Φαίνεται, λοιπόν, ότι ο περιορισμός της μέγιστης θερμοκρασίας δέρματος στους 43°C μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μείωση των οξέων παρενεργειών από την ΥΘ, και αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κατευθυντήριο οδηγία στη θεραπεία. Επίσης, υψηλότερος κίνδυνος τοξικότητας λόγω ΥΘ παρατηρήθηκε σε μεγαλύτερα πεδία εφαρμογής της αγωγής.

Παρόμοια αποτελέσματα εξήγαγαν και οι Bakker et al⁶², όταν σε πολυπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκε σημαντική σχέση μεταξύ της μέγιστης θερμοκρασίας στο δέρμα και της εμφάνισης θερμικής βλάβης δέρματος (TSD) αναλόγως τον ασθενή και τον τύπο ιστού (ουλώδης ή δερματικός). Τα προηγούμενα αναφερόμενα ποσοστά TSD σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα καρκίνο μαστού είναι συγκρίσιμα με το 26% της μελέτης που πραγματοποίησαν^{67,71,72,73,77}. Όπως βρέθηκε από τους Linthorst et al⁷¹, οι ασθενείς με υποτροπή στο θωρακικό τοίχωμα που προηγουμένως είχαν δύο ή περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις στη θερμαινόμενη περιοχή είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης TSD. Μάλιστα, οι Bakker και συν⁶² απέδειξαν ότι οι θερμικές δερματικές βλάβες εμφανίζονται πολύ πιο συχνά στον ουλώδη ιστό από ότι σε άλλους δερματικούς ιστούς. Στη μελέτη τους, ο ουλώδης ιστός έφτασε σε υψηλότερες θερμοκρασίες από άλλους ιστούς του δέρματος, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί σε χαμηλότερη αιμάτωση του ουλώδους ιστού, με αποτέλεσμα χαμηλότερη αφαίρεση θερμότητας. Μία επιπλέον εξήγηση για την εμφάνιση θερμικών βλαβών πάνω και γύρω από ουλές μπορεί να είναι η μειωμένη ευαισθησία του δέρματος γύρω από την ουλή, που οφείλεται σε απώλεια μικρών αισθητήριων νεύρων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα λιγότερες αναφορές για πόνο από τους ασθενείς και συνεπώς, καμία μείωση της ισχύος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ακόμη, παρουσιάστηκε διαφορά

στο κατώτατο όριο για την ανάπτυξη TSD μεταξύ ουλής και άλλου δερματικού ιστού.

Επίσης, σε αντίθεση με τα ευρήματα των Linthorst et al⁷² βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ προηγούμενης ΧΜΘ και λιγότερων σημείων θερμικής δερματικής βλάβης, χωρίς όμως να υπάρχει κάποια εξήγηση για αυτό. Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα όρια θερμοκρασίας που βρέθηκαν από τους Linthorst et al⁷¹ προτείνουν ότι οι θερμικές βλάβες εμφανίζονται σε χαμηλότερες θερμοκρασίες από αυτές που βρήκαν οι Bakker et al⁶². Ωστόσο, αυτό μπορεί να συμβαίνει διότι, έχει υποτιμηθεί η πραγματική θερμοκρασία στο σημείο εμφάνισης TSD πριν από την ανάπτυξή του, καθώς χρησιμοποίησαν μόνο 24 σημεία μέτρησης, σε σύγκριση με τα 42 σημεία. Αυτό μπορεί επίσης να εξηγεί και τη μη αναφορά συσχέτισης μεταξύ τοξικότητας και θερμικών παραμέτρων σε κάποιες μελέτες^{73,77}.

Επομένως, η βελτιστοποίηση της θερμοκρασίας και της θερμικής δόσης της θεραπείας ΥΘ σε ασθενείς με τοπικό υποτροπιάζοντα ΚΜ σε εκ νέου ακτινοβολημένα ή μη περιοχή είναι υψίστης σημασίας. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, είχαν ως στόχο ελάχιστες θερμοκρασίες μεταξύ 41°C και 43°C, που σπάνια επιτεύχθηκαν. Ενώ, η μέγιστη θερμοκρασία που επιτεύχθηκε ήταν συχνά υψηλότερη από την προκαθορισμένη επιτρεπόμενη μέγιστη θερμοκρασία, η οποία κυμαινόταν μεταξύ 43-50°C. Αυτό συνεπάγεται μεγάλη ετερογένεια στην κατανομή θερμοκρασίας, που οδήγησε στις ελάχιστες θερμοκρασίες-στόχους και επέτρεψε τις μέγιστες θερμοκρασίες να ποικίλουν ευρέως μεταξύ των ιστιτούτων. Οι πρόσφατα δημοσιευμένες οδηγίες του ESHO για τη διασφάλιση της ποιότητας της επιφανειακής ΥΘ μπορεί να συμβάλλουν στη βελτίωση της συνολικής πρακτικής διασφάλισης της ποιότητας και στη μείωση της διακύμανσης μεταξύ των ιστιτούτων. Αυτές οι οδηγίες προτείνουν ως στόχο $T_{90}>40^{\circ}\text{C}$ και $T_{50}>41^{\circ}\text{C}$ για επίτευξη καλύτερου τοπικού ελέγχου του όγκου, με μέγιστες θερμοκρασίες εφαρμογής 43–45°C⁸⁴. Επίσης, οι τεχνικές υπερθερμίας έχουν βελτιωθεί με την πάροδο των χρόνων και είναι πλέον εφικτή μία πιο ομοιόμορφη και κατάλληλη θέρμανση.

Εξίσου σημαντικό σημείο αναφοράς είναι το γεγονός ότι η μετρούμενη θερμοκρασία κατά τη διάρκεια της ΥΘ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο, την έκταση και τη θέση της θερμομετρίας που χρησιμοποιείται. Διαδραματίζουν δηλαδή σημαντικό ρόλο ο αριθμός των αισθητήρων, ο τύπος εξοπλισμού θερμομετρίας, η θέση των αισθητήρων (π.χ. διεισδυτική, στο δέρμα, μακροσκοπικός όγκος, ουλώδης και υγιής ιστός), αλλά και η χρήση κυκλοφορούμενου ύδατος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ΥΘ^{58,59,62,70,74}. Πιο συγκεκριμένα, είναι σημαντικό να υπάρχει επαρκής αριθμός αισθητήρων, επειδή η δειγματοληψία της πραγματικής κατανομής θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της εφαρμογής ΥΘ με μικρό αριθμό αισθητήρων θερμοκρασίας, πιθανόν να δημιουργήσει βαρυσήμαντα σφάλματα στις μετρήσιμες και υπολογίσιμες μεταβλητές θερμικής δόσης, σε σύγκριση με την πραγματική υποκείμενη κατανομή θερμοκρασίας. Σε αρκετές περιπτώσεις, η αδυναμία εύρεσης σχέσης θερμικής δόσης-αποτελέσματος αποδίδεται στο μικρό αριθμό

αισθητήρων θερμοκρασίας. Έτσι, η επαρκής θερμομετρική ανατροφοδότηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η καταγραφή των παραμέτρων θερμικής δόσης είναι απαραίτητες για τη διασφάλιση της ποιότητας της θεραπείας.

Σε συνέχεια των προηγούμενων, προστίθεται η μελέτη των Bakker et al⁸⁵, όπου ανέλυσαν τον αριθμό των αισθητήρων που απαιτούνται για την επαρκή παρακολούθηση της θερμοκρασίας του δέρματος κατά την εφαρμογή θεραπείας επιφανειακής ΥΘ σε ασθενείς με ΚΜ. Αποδείχθηκε και πάλι ότι η αξιολόγηση της ποιότητας της θεραπείας εξαρτάται από τη θερμοκρασία ανατροφοδότησης από τις καταγραφές επιφανειακών και διάμεσων μετρήσεων θερμοκρασίας. Συγκεκριμένα, προκειμένου να παρακολουθείται επαρκώς η επιφανειακή θερμοκρασία κατά την εφαρμογή ΥΘ, απαιτούνται περισσότεροι από 50 σταθεροί αισθητήρες ανά 400 cm² εφαρμογέα και προτείνονται πάνω από 100 αισθητήρες στο δέρμα, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος απώλειας της μέγιστης θερμοκρασίας. Εναλλακτικά, η χρήση της συνεχούς θερμικής χαρτογράφησης με περίπου 13 αισθητήρες θα παρείχε παρόμοια αποτελέσματα στην κάλυψη της θερμοκρασίας. Ωστόσο, όταν χρησιμοποιείται μικρότερος αριθμός αισθητήρων, τότε και το μέγιστο όριο θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της ΥΘ θα πρέπει να μειωθεί αναλόγως, για την ελαχιστοποίηση της τοξικότητας από μη καταγεγραμμένες μέγιστες τιμές θερμοκρασίας.

6.3 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Πέραν των σημαντικών και εξαιρετικά εκπαιδευτικών και ερευνητικών στοιχείων που προκύπτουν από τις επιμέρους έρευνες, υπάρχουν δυστυχώς και ορισμένοι περιορισμοί που πρέπει να αναφερθούν. Αρχικά, όλες οι μελέτες διερευνούσαν την ύπαρξη γραμμικών σχέσεων, με αποτέλεσμα να μην καθίσταται δυνατή η μελέτη ουσιαστικά αιτιολογικών ή καμπυλόγραμμων σχέσεων μεταξύ των φαινομένων και των προτεινόμενων μεταβλητών παραγόντων. Επίσης, σε μερικές μελέτες είναι ελλιπής η περιγραφή της μεθοδολογίας ως προς τις στατιστικές αναλύσεις (γραμμικές ή καμπυλόγραμμες συσχετίσεις, οπότε δεν προκύπτουν σαφή αποτελέσματα σχετικά με την ύπαρξη αιτιολογικών συσχετίσεων μεταξύ μεταβλητών παραγόντων και κλινικής έκβασης ή τοξικότητας^{59,64,66,70,76,79}. Επιπλέον, σε πολλές μελέτες το δείγμα ήταν μικρό (<100 άτομα), ενώ υπήρξαν και μελέτες που περιλάμβαναν εξαιρετικά μικρό δείγμα (<50 άτομα)^{60,63,64,65,66,69,74,76,77,79}. Το γεγονός αυτό μειώνει σημαντικά τη στατιστική ισχύ των ερευνών και την αξιοπιστία των ευρημάτων, περιορίζοντας παράλληλα την εύρεση στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων. Αναφορικά με το δείγμα, σε όλες σχεδόν τις έρευνες, αποτελούσε δείγμα ευκολίας και δεν διέθετε την κατάλληλη ετερογένεια, περιορίζοντας σημαντικά την αντιπροσωπευτικότητά του, τη στιγμή μάλιστα που σε μία μελέτη⁷⁸ δεν ήταν καθόλου αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού. Συγχρόνως, σε αρκετές περιπτώσεις υπήρξε σημαντική αποχή και απώλεια στοιχείων, κυρίως σε διαχρονικές αξιολογήσεις.

Οι μελέτες σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις είναι αναδρομικές, ενέχουν δηλαδή μεροληψία ανάκλησης (recall bias). Επίσης, οι μελέτες επικεντρώθηκαν στην αξιολόγηση και εκτίμηση μόνο των κλινικών εκβάσεων και της εμφάνισης τοξικότητας που οι ερευνητές παρατήρησαν, χωρίς να ασχοληθούν με όσα ενδεχομένως βίωναν οι ασθενείς. Μοναδική εξαίρεση αποτελεί η μελέτη των Curt Hesse και συν.⁷⁶ που αξιολόγησε το κλινικό όφελος της εφαρμογής θεραπείας ΥΘ από τα κλινικά δεδομένα των ιστοιούτων και από τα υποκειμενικά βιώματα των ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η νεοπλασματική νόσος του μαστού αποτελεί τον πιο συχνά απαντώμενο καρκίνο στο γυναικείο πληθυσμό. Φαίνεται ότι τα ποσοστά εμφάνισης και θνησιμότητας του έχουν αρχίσει να μειώνονται τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην καλύτερη ενημέρωση, στην έγκαιρη διάγνωση (μέσω screening) και στη βελτίωση των θεραπειών που εφαρμόζονται. Είναι γεγονός ότι, τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με νεοπλασματική νόσο του μαστού σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με το στάδιο της νόσου, τη στιγμή που τίθεται η διάγνωση. Όσον αφορά την αντιμετώπιση της νεοπλασματικής νόσου του μαστού, βασίζεται σε συνδυαστικές θεραπείες, οι οποίες στις περισσότερες περιπτώσεις περιλαμβάνουν χειρουργική εκτομή, τοπική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Βέβαια, ο τύπος της θεραπείας, καθώς και το χρονοδιάγραμμά της, εξαρτώνται από το στάδιο στο οποίο βρίσκεται η νόσος.

Στα έως τώρα δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία της νεοπλασματικής νόσου, προστίθεται μία πολλά υποσχόμενη μέθοδος, αφού μετά από περίπου 5000 χρόνια πρακτικής, ιατροί διαφόρων ειδικοτήτων, έχουν χρησιμοποιήσει θερμική θεραπεία για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Βέβαια, οι μέθοδοι έχουν αλλάξει εντυπωσιακά με την πάροδο αυτού του χρονικού διαστήματος και σίγουρα οι νέες τεχνικές έχουν βελτιώσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους. Έτσι λοιπόν, σήμερα η υπερθερμία θεωρείται ο τέταρτος πυλώνας στη θεραπεία του καρκίνου, δίπλα στη χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία και τη χειρουργική επέμβαση.

Η υπερθερμία είναι μια μορφή πολύπλευρης ιατρικής θεραπείας, κατά την οποία ο νεοπλασματικός ιστός εκτίθεται σε αυξημένες θερμοκρασίες, έχοντας ως στόχο την καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων, εκμεταλλευόμενη την συνεργική της δράση με τη χημειοθεραπεία και την ακτινοβολία. Η θεραπεία αυτή είναι απλή και ανώδυνη. Η υπερθερμία σε καμία περίπτωση δεν μειώνει, ακυρώνει ή παρεμποδίζει τις μέχρι σήμερα εφαρμοζόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις και μεθόδους. Αντιθέτως, οι περισσότερες επιστημονικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, συνδυάζουν την υπερθερμία με την ακτινοβολία ή/και τη χημειοθεραπεία, επιβεβαιώνοντας πλήρως τη συνεργική δράση όλων αυτών, με εντυπωσιακά αποτελέσματα για τη διάρκεια και την ποιότητα ζωής του ασθενή.

Σύμφωνα, λοιπόν, με τις έρευνες που μελετήθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, η εφαρμογή υπερθερμίας σε συνδυασμό με τις άλλες θεραπευτικές αγωγές είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση σε

πρωτοπαθή, υποτροπιάζουσα και προχωρημένη νεοπλασματική νόσο του μαστού. Βρέθηκαν αναφορές για υψηλά ποσοστά απόκρισης, ενώ η σύγκριση εφαρμογής ακτινοθεραπείας ή/ και χημειοθεραπείας με ή χωρίς την προσθήκη υπερθερμίας ως θεραπευτική επιλογή αποδεικνύει ότι, η υπερθερμία προσφέρει μεγάλο όφελος στα υψηλότερα ποσοστά απόκρισης και τοπικού ελέγχου του όγκου, όπως και στα ποσοστά επιβίωσης, όταν εφαρμόζεται συνδυαστικά. Βέβαια, προστίθενται περιορισμένες οξείες και μακροπρόθεσμες παρενέργειες, λόγω των υψηλών θερμοκρασιών και των θερμικών δόσεων που χορηγούνται, κυρίως σε ασθενείς με υποτροπιάζοντες καρκίνους μαστού και προηγουμένως ακτινοβοληθείσες περιοχές. Επίσης, οι παράμετροι της θερμικής δόσης που προέρχονται από την επιφάνεια, έχουν σχέση με τη θερμική τοξικότητα, ενώ οι παράμετροι που προέρχονται από διάμεσα σημεία έχουν σχέση με την έκβαση, τον τοπικό έλεγχο, τη συνολική επιβίωση, αλλά και τη θερμοτοξικότητα.

Ωστόσο, οι ποικίλες διαφορές στο μεθοδολογικό σχεδιασμό και οι σημαντικοί περιορισμοί, όπως αναλύονται σε προηγούμενο κεφάλαιο, δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών και σαφών συμπερασμάτων. Θα πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω έρευνες στο μέλλον, οι οποίες θα συμπληρώνουν τις ελλείψεις και θα άρουν τους περιορισμούς των ήδη υπαρχουσών μελετών. Πιο συγκεκριμένα, οι μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να είναι προοπτικές, κλινικές δοκιμές και να περιλαμβάνουν κατάλληλο δείγμα. Η καταλληλότητα του δείγματος έγκειται στον ικανοποιητικό αριθμό συμμετεχόντων και στην καλύτερα τυχαίοποιημένη επιλογή τους. Εν συνεχεία, σημαντικό θα ήταν οι έρευνες να εξετάζουν, πέραν των γραμμικών, και τις καμπυλόγραμμες σχέσεις που τυχόν αναπτύσσονται μεταξύ της κλινικής έκβασης ή της τοξικότητας και των διαφόρων παραγόντων, ή ακόμη και μεταξύ των δυο αυτών. Επίσης, θα πρέπει να ενθαρρύνουν τους συμμετέχοντες, έτσι ώστε να ολοκληρώνουν την προτεινόμενη και υποσχόμενη θεραπευτική αγωγή και να συμμετέχουν σε επόμενες, διαδοχικές αξιολογήσεις, με σκοπό να μην υπάρχει απώλεια στοιχείων. Βέβαια, κάτι τέτοιο οφείλει να γίνεται προσεκτικά και κυρίως χωρίς άσκηση πίεσης ή εκφοβισμού.

Παρά τους περιορισμούς της, η συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση προσθέτει συγκεντρωτικά στοιχεία και γνώση στην ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία και θέτει τις βάσεις για περαιτέρω προβληματισμό και αναζήτηση. Μπορεί, δηλαδή, να αποτελέσει το εφαλτήριο για μελλοντικές, βελτιωμένες και μεθοδολογικά ορθότερες έρευνες, ώστε να αποσαφηνιστούν πλήρως οι παράγοντες που συμβάλλουν στην πιο αποδοτική εφαρμογή της υπερθερμίας, βελτιώνοντας τα κλινικά αποτελέσματα, αλλά και οι παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, που οφείλονται σε αυτή, στους ασθενείς με νεοπλασματική νόσο του μαστού. Κύριος στόχος σε κάθε περίπτωση είναι η ανακούφιση των ασθενών και η επίτευξη καλύτερης ποιότητας ζωής.

Επομένως, η υπερθερμία σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία ή/και τη χημειοθεραπεία ή/και τη χειρουργική εκτομή, μπορεί να εξασφαλίσει ένα καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα, συγκριτικά με την πραγματοποίηση μόνο

ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας ή μαστεκτομής. Άλλωστε οι ευεργετικές δράσεις της υπερθερμίας είναι αδιαμφισβήτητες, καθώς χρόνο με το χρόνο προκύπτουν ολοένα και περισσότερα δεδομένα κλινικών μελετών, που υποστηρίζουν αυτή την άποψη. Επομένως, η εδραίωση της υπερθερμίας στην εφαρμογή της αντineοπλασματικής θεραπείας αποτελεί πλέον θέμα χρόνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Breastcancer.org, U.S. Breast Cancer Statistics. Διαθέσιμο στο https://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics Προσπελάστηκε στις 18/11/2020.
2. J. Van der Zee Heating the patient: a promising approach?. Ann Oncol. 2002 Aug;13(8):1173-84.
3. Hyperthermia.wordpress, Η ιστορία της υπερθερμίας – ογκοθερμίας. Διαθέσιμο στο <https://yperthermia.wordpress.com/page-istorika-stoixeia-yperthermia-ogkoothermia/> Προσπελάστηκε στις 18/11/2020.
4. Palazzi M, Maluta S, Dall'Oglio S, Romano M. The role of hyperthermia in the battle against cancer. Tumori. 2010 Nov-Dec;96(6):902-10.
5. Rao W, Deng ZS, Liu J. A review of hyperthermia combined with radiotherapy/chemotherapy on malignant tumors. Crit Rev Biomed Eng. 2010;38(1):101-16.
6. M. H. Falk, R. D. Issels Hyperthermia in oncology. Int J Hyperthermia Jan-Feb 2001;17(1):1-18.
7. Mario Francisco Jesús Cepeda Rubio, Arturo Vera Hernández, Lorenzo Leija Salas High temperature hyperthermia in breast cancer treatment Intechopen [Online] 2013 [Προσπελάστηκε στις 18/11/2020] Διαθέσιμο στο <https://www.intechopen.com/books/hyperthermia/high-temperature-hyperthermia-in-breast-cancer-treatment>.
8. Dariush Sardari, Nicolae Verga Cancer treatment with hyperthermia Intechopen [Online] 2011 [Προσπελάστηκε στις 18/11/2020] Διαθέσιμο στο <https://www.intechopen.com/books/current-cancer-treatment-novel-beyond-conventional-approaches/cancer-treatment-with-hyperthermia>.
9. Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur. Κλινική ανατομία. 2nd Ed. Αθήνα: Ελληνική Έκδοση - Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης; 2013. σελ. 136-139.
10. Mark H. Swartz. Κλινική διάγνωση Ιστορικό και φυσική εξέταση. 6th Ed. Αθήνα: Ελληνική Έκδοση – Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος; 2013. σελ. 452-455.
11. Osborn, Wraa, Watson, Holleran. Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική Προετοιμασία για τη νοσηλευτική πρακτική 2. 2nd Ed. Αθήνα: Ελληνική Έκδοση - Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης; 2016. σελ. 1260.
12. Γεωργίου Κ. Κρεατσά. Σύγχρονη γυναικολογία και μαιευτική Ι. 2nd Ed. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης; 2009. σελ. 451-452.
13. Αλκιβιάδης Ι. Κωστάκης. Σύγχρονη χειρουργική διαγνωστική και θεραπευτική Τόμος Ι. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης; 2005. σελ. 435.
14. Μπονάτσος Γ., Κακλαμάνος Ι., Γολεμάτης Β. Χειρουργική παθολογία. 4th Ed. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης; 2006. σελ. 389-393

15. Mark H. Swartz. Κλινική διάγνωση Ιστορικό και φυσική εξέταση. 6th Ed. Αθήνα: Ελληνική Έκδοση – Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος; 2013. σελ. 464-467.
16. Αλκιβιάδης Ι. Κωστάκης. Σύγχρονη χειρουργική διαγνωστική και θεραπευτική Τόμος Ι. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης; 2005. σελ. 439-441.
17. Priscilla LeMone, Karen Burke, Gerene Bauldoff. Παθολογική – Χειρουργική νοσηλευτική κριτική σκέψη κατά τη φροντίδα του ασθενούς Τόμος Β. 5th Ed. Αθήνα: Ελληνική Έκδοση – Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος; 2014. σελ. 1941.
18. National Cancer Institute. What Is Cancer? Διαθέσιμο στο <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> Προσπελάστηκε στις 12/10/2020.
19. Priscilla LeMone, Karen Burke, Gerene Bauldoff. Παθολογική – Χειρουργική νοσηλευτική κριτική σκέψη κατά τη φροντίδα του ασθενούς Τόμος Β. 5th Ed. Αθήνα: Ελληνική Έκδοση – Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος; 2014. σελ. 2011.
20. Φύσσας Γ. Ο μαστός και οι παθήσεις του. Αθήνα: Εκδόσεις Λιβάνη; 2006. σελ.19-24.
21. Απαρτόγλου-Παντελεών Σ, Ταρασίδου-Κουτσουμάρη Ο. Άτλαντας Μαστογραφίας. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; 1999. σελ.15-21.
22. Μαργαρίτη Α. Ιστοπαθολογία των καλοήθων και κακοήθων όγκων του μαστού. Θέματα Μαιευτικής-Γυναικολογίας. 06/2016. Τόμος 1. Τεύχος 2.
23. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2020. Breast cancer statistics. American Institute for Cancer Research. Διαθέσιμο στο <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/breast-cancer-statistics> Προσπελάστηκε στις 12/10/2020.
24. Κουφουδάκης Δ. Στατιστικά στοιχεία για τον καρκίνο του μαστού. Επιστημονική Μαστολογική Εταιρεία Ίαση Στήριξη. Διαθέσιμο στο <https://www.emeis.com.gr/el/ti-einai-o-karkinos-tou-mastou/> Προσπελάστηκε στις 12/10/2020.
25. World Health Organisation, Cancer country profiles 2020. Διαθέσιμο στο https://www.who.int/cancer/country-profiles/GRC_2020.pdf Προσπελάστηκε στις 12/10/2020.
26. Λάγιος Α. Επιδημιολογία και πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής. 2008;25(6):742-748.
27. Δαρδαβέσης Θ. Επιδημιολογία του καρκινώματος του μαστού. Εισήγηση στοτρογγυλής τράπεζας στο «9^ο Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρίας Βορείου Ελλάδος»; 2009; Θεσσαλονίκη, Ελλάδα.
28. Carioli G, Malvezzi M, Rodriguez T, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. Breast. 2017 Dec;36:89-95.

29. Mayo Clinic Staff. Risk factors of breast cancer. Mayo Clinic;2020. Διαθέσιμο στο <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/breast-cancer/symptoms-causes/syc-20352470>
Προσπελάστηκε στις 14/10/2020.
30. American Cancer Society, Breast cancer facts and figures Διαθέσιμο στο <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>
Προσπελάστηκε στις 14/10/2020.
31. World Cancer Research Fund, Breast cancer how diet, nutrition and physical activity affect breast cancer risk Διαθέσιμο στο <https://www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer>
Προσπελάστηκε στις 15/10/2020.
32. Breastcancer.org, U.S. Symptoms and Diagnosis of breast cancer. Διαθέσιμο στο <https://www.breastcancer.org/symptoms>.
Προσπελάστηκε στις 15/10/2020.
33. Breastcancer.org, U.S. Breast Cancer Stages according to American Joint Committee on Cancer (AJCC). Διαθέσιμο στο <https://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/staging>.
Προσπελάστηκε στις 16/10/2020.
34. National Cancer Institute, U.S. Cancer stat facts: female breast cancer Διαθέσιμο στο <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
Προσπελάστηκε στις 16/10/2020.
35. American Cancer Society. Breast cancer survival rates, by stage. Διαθέσιμο στο <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>
Προσπελάστηκε στις 16/10/2020.
36. Breast cancer: a guide for patients. Information for the patients based on the guidelines of ESMO – v.2018.1. Reliable cancer therapies – European Society for Medical Oncology – Anticancer Fund. Διαθέσιμο στο <https://www.esmo.org/content/download/6593/114959/1/EN-Breast-Cancer-Guide-for-Patients.pdf>
Προσπελάστηκε στις 22/10/2020.
37. Mayo Clinic Staff. Diagnosing inflammatory breast cancer. Mayo Clinic;2020 Διαθέσιμο στο <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/inflammatory-breast-cancer/diagnosis-treatment/drc-20355417> Προσπελάστηκε στις 22/10/2020.
38. Breastcancer.org, U.S. Treatment and Side Effects. Διαθέσιμο στο <https://www.breastcancer.org/treatment>
Προσπελάστηκε στις 22/10/2020.
39. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2019 Aug;26(5):8-30.

40. Cancer.net, Breast cancer: types of treatment. ASCO 2020 Διαθέσιμο στο <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/types-treatment> Προσπελάστηκε στις 23/10/2020.
41. Naito Y, Urasaki T. Precision medicine in breast cancer. Chin Clin Oncol. 2018;7(3):29.
42. Cancer Council Greek. Συμπληρωματικές θεραπείες και καρκίνος. Διαθέσιμο στο https://www.cancercouncil.com.au/wp-content/uploads/2013/02/CAN10268G-11_12_Complementary-Therapies-and-Cancer_Greek.pdf Προσπελάστηκε στις 23/10/2020.
43. ΟγκοΥπερθερμία. Αποτελέσματα στο κυτταρικό επίπεδο. Διαθέσιμο στο https://onco-hyperthermia.gr/oncothermia_sto_kittaro.php Προσπελάστηκε στις 5/11/2020
44. National Cancer Institute. Hyperthermia in cancer treatment. Διαθέσιμο στο <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery/hyperthermia-fact-sheet> Προσπελάστηκε στις 7/11/2020.
45. Ahmed Bettaieb, Paulina K. Wrzal, Diana A. Averill-Bates. Hyperthermia: cancer treatment and beyond. Intechopen [Online], 2013 [Προσπελάστηκε στις 7/11/2020], Κεφάλαιο 12. Διαθέσιμο στο <https://www.intechopen.com/books/cancer-treatment-conventional-and-innovative-approaches/hyperthermia-cancer-treatment-and-beyond>.
46. Bert Hildebrandt, Peter Wust, Olaf Ahlers, Annette Dieing, Geetha Sreenivasa, Thoralf Kerner, Roland Felix, Hanno Riess The cellular and molecular basis of hyperthermia Crit Rev Oncol Hematol 2002 Jul;43(1):33-56.
47. P. Wust, B. Hildebrandt, G. Sreenivasa, B. Rau, J. Gellermann, H. Riess, R. Felix, P. M. Schlag Hyperthermia in combined treatment of cancer Lancet Oncol 2002 Aug;3(8):487-97.
48. Vaupel PW, Kelleher DK. Pathophysiological and vascular characteristics of tumours and their importance for hyperthermia: heterogeneity is the key issue. Int J Hyperthermia. 2010;26(3):211-23
49. Song CW, Shakil A, Osborn JL, Iwata K. Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures. Int J Hyperthermia. 2009 Mar;25(2):91-5.
50. Liang X, Zhou H, Liu X, He Y, Tang Y, Zhu G, Zheng M, Yang J. Effect of local hyperthermia on lymphangiogenic factors VEGF-C and -D in a nude mouse xenograft model of tongue squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2010 Feb;46(2):111-5. Epub 2009 Dec 29.
51. ΟγκοΥπερθερμία. Ολοσωματική υπερθερμία. Διαθέσιμο στο https://onco-hyperthermia.gr/oncothermia_olosomatiki.php Προσπελάστηκε στις 9/11/2020.
52. Ouyang W, Gao F, Wang L, Xie X, Lei F, Zhou J, Liao Y, Zhong M, Tang J. Thermoseed hyperthermia treatment of mammary orthotopic transplantation tumors in rats and impact on immune function. Oncol Rep. 2010 Oct;24(4):973-9.

53. Zagar TM, Oleson JR, Vujaskovic Z, Dewhirst MW, Craciunescu OI, Blackwell KL, Prosnitz LR, Jones EL. Hyperthermia combined with radiation therapy for superficial breast cancer and chest wall recurrence: a review of the randomised data. *Int J Hyperthermia*. 2010;26(7):612-7.
54. Schildkopf P, Holmer R, Sieber R, Ott OJ, Janko C, Mantel F, Frey B, Fietkau R, Gaipf US. Hyperthermia in combination with X-irradiation induces inflammatory forms of cell death. *Autoimmunity*. 2009 May;42(4):311-3.
55. Peer AJ, Grimm MJ, Zynda ER, Repasky EA. Diverse immune mechanisms may contribute to the survival benefit seen in cancer patients receiving hyperthermia. *Immunol Res*. 2010 Mar;46(1-3):137-54.
56. Mykhailo Yu Klimanov, Liubov A Syvak, Valerii E Orel, G V Lavryk, Tetiana Ye Tarasenko, Valerii B Orel, Alex Yu Rykhalskyi, Viadyslav V Stegnii, Andrii O Nesterenko. Efficacy of combined regional inductive moderate hyperthermia and chemotherapy in patients with multiple liver metastases from breast cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2018 Jan 1;17:1533033818806003.
57. Sabine Oldenborg, Rob van Os, Bing Oei, Philip Poortmans. Impact of technique and schedule of reirradiation plus hyperthermia on outcome after surgery for patients with recurrent breast cancer. *Cancers (Basel)* 2019 Jun; 11(6): 782.
58. Sumeeta Varma, Robert Myerson, Eduardo Moros, Marie Taylor, William Straube, and Imran Zoberi. Simultaneous radiotherapy and superficial hyperthermia for high-risk breast carcinoma: A randomised comparison of treatment sequelae in heated versus non-heated sectors of the chest wall. *Int J Hyperthermia*. 2012; 28(7): 583–590.
59. Markus Notter, Andreas R. Thomsen, Mirko Nitsche, Robert M. Hermann, Hendrik A. Wolff, Gregor Habl, Karin Münch, Anca-L. Grosu, Peter Vaupel. Combined wIRA – hyperthermia and hypofractionated re-irradiation in the treatment of locally recurrent breast cancer: evaluation of therapeutic outcome based on a novel size classification. *Cancers (Basel)*. 2020 Mar; 12(3): 606.
60. C. De-Colle, N. Weidner, V. Heinrich, S. Brucker, M. Hahn, K. MacMillan, U. Lamprecht, S. Gaupp, O. Voigt, D. Zips. Hyperthermic chest wall re-irradiation in recurrent breast cancer: a prospective observational study. *Strahlenther Onkol*. 2019; 195:318-326
61. Sabine Oldenborg, Coen R. N. Rasch, Rob van Os, Yoka H. Kusumanto, Bing S. Oei, Jack L. Venselaar, Martijn W. Heymans, Paul J. Zum Vörde Sive Vörding, Hans Crezee, Geertjan van Tienhoven. Reirradiation + hyperthermia for recurrent breast cancer en cuirasse. *Strahlenther Onkol*. 2018; 194(3): 206–214.
62. Akke Bakker, M Willemijn Kolff, Rebecca Holman, Caspar M van Leeuwen, Linda Korshuize-van Straten, Rianne de Kroon-Oldenhof, Coen R N Rasch, Geertjan van Tienhoven, Hans Crezee. Thermal skin

- damage during reirradiation and hyperthermia is time-temperature dependent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017 Jun 1;98(2):392-399.
63. Zeljko Vujaskovic, Dong W Kim, Ellen Jones, Lan, Linda McCall, Mark W Dewhirst, Oana Craciunescu, Paul Stauffer, Vlayka Liotcheva, Allison Betof, Kimberly Blackwell. A phase I/II study of neoadjuvant liposomal doxorubicin, paclitaxel, and hyperthermia in locally advanced breast cancer. *Int J Hyperthermia* 2010;26(5):514-21.
 64. Sharvari Dharmiah, Johnathan Zeng, Vinay S Rao, Ouyang Zi, Tianjun Ma, Kevin Yu, Heeruk Bhatt, Chirag Shah, Andrew Godley, Ping Xia, Jennifer S Yu. Clinical and dosimetric evaluation of recurrent breast cancer patients treated with hyperthermia and radiation. *Int J Hyperthermia* 2019;36(1):986-992.
 65. Timothy M Zagar, Kristin A Higgins, Edward F Miles, Zeljko Vujaskovic, Mark W Dewhirst, Robert W Clough, Leonard R Prosnitz, Ellen L Jones. Durable palliation of breast cancer chest wall recurrence with radiation therapy, hyperthermia, and chemotherapy. *Radiother Oncol* 2010 Dec;97(3):535-40.
 66. Daigo Yamamoto, Chizuko Yamamoto, Satoru Iwase, Hiroki Odagiri. Efficacy of hyperthermia in combination with chemotherapy for breast cancer. *Hyperthermic Oncology from Bench to Bedside*. Singapore: Springer;2016 pp 249-255.
 67. Oldenburg S, Van Os RM, Van rij CM, Crezee J, Van de Kamer JB, Rutgers EJ, Geijsen ED, Zum vörde sive vörding PJ, Koning CC, Van tienhoven G. Elective re-irradiation and hyperthermia following resection of persistent locoregional recurrent breast cancer: A retrospective study. *Int J Hyperthermia*. 2010;26(2):136-44.
 68. Refaat T, Sachdev S, Sathiaseelan V, Helenowski I, Abdelmoneim S, Pierce MC, Woloschak G, Small W Jr, Mittal B, Kiel KD. Hyperthermia and radiation therapy for locally advanced or recurrent breast cancer. *Breast*. 2015 Aug;24(4):418-25.
 69. Datta NR, Puric E, Heüberger J, Marder D, Lomax N, Timm O, Memminger P, Bodis S. Hyperthermia and reirradiation for locoregional recurrences in preirradiated breast cancers: a single institutional experience. *Swiss Med Wkly*. 2015 Apr 23;145:w14133.
 70. Notter M, Piazena H, Vaupel P. Hypofractionated re-irradiation of large-sized recurrent breast cancer with thermography-controlled, contact-free water-filtered infra-red-A hyperthermia: a retrospective study of 73 patients. *Int J Hyperthermia*. 2017 Mar;33(2):227-236.
 71. Linthorst M, Baaijens M, Wiggenraad R, Creutzberg C, Ghidey W, van Rhoon GC, van der Zee J. Local control rate after the combination of re-irradiation and hyperthermia for irresectable recurrent breast cancer: Results in 248 patients. *Radiother Oncol*. 2015 Nov;117(2):217-22.
 72. Linthorst M, van Geel AN, Baaijens M, Ameziane A, Ghidey W, van Rhoon GC, van der Zee J. Re-irradiation and hyperthermia after surgery for recurrent breast cancer. *Radiother Oncol*. 2013 Nov;109(2):188-93.

73. Oldenburg S, Griesdoorn V, van Os R, Kusumanto YH, Oei BS, Venselaar JL, Zum Vörde Sive Vörding PJ, Heymans MW, Kolff MW, Rasch CR, Crezee H, van Tienhoven G. Reirradiation and hyperthermia for irresectable locoregional recurrent breast cancer in previously irradiated area: Size matters. *Radiother Oncol.* 2015 Nov;117(2):223-8.
74. Auoragh A, Strnad V, Ott OJ, Beckmann MW, Fietkau R. Re-irradiation of the chest wall for local breast cancer recurrence : Results of salvage brachytherapy with hyperthermia. *Strahlenther Onkol.* 2016 Sep;192(9):617-23.
75. Oldenburg S, Valk C, van Os R, Oei B, Venselaar J, Vörding PZ, van Randen A, Crezee H, van Tienhoven G, Rasch C. Rib fractures after reirradiation plus hyperthermia for recurrent breast cancer: Predictive factors. *Strahlenther Onkol.* 2016 Apr;192(4):240-7.
76. Heese C, Lavagnini P, Mills P, Lewis M, Markman M. Superficial Hyperthermia plus External Beam Radiation in the Palliation of Locally Progressive Chemoradiation-Resistant Breast Cancer. *Case Rep Oncol.* 2012 Sep;5(3):520-3.
77. Linthorst M, van Rhoon GC, van Geel AN, Baaijens M, Ghidry W, Broekmeyer-Reurink MP, van der Zee J. The tolerance of reirradiation and hyperthermia in breast cancer patients with reconstructions. *Int J Hyperthermia.* 2012;28(3):267-77.
78. Chicheł A, Skowronek J, Kanikowski M. Thermal boost combined with interstitial brachytherapy in breast conserving therapy - Assessment of early toxicity. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2011 Apr 8;16(3):87-94.
79. Zagar TM, Vujaskovic Z, Formenti S, Rugo H, Muggia F, O'Connor B, Myerson R, Stauffer P, Hsu IC, Diederich C, Straube W, Boss MK, Boico A, Craciunescu O, Maccarini P, Needham D, Borys N, Blackwell KL, Dewhirst MW. Two phase I dose-escalation/pharmacokinetics studies of low temperature liposomal doxorubicin (LTLD) and mild local hyperthermia in heavily pretreated patients with local regionally recurrent breast cancer. *Int J Hyperthermia.* 2014 Aug;30(5):285-94.
80. Datta NR, Puric E, Klingbiel D, Gomez S, Bodis S. Hyperthermia and Radiation Therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Apr 1;94(5):1073-87.
81. Notter M, Vaupel P. Re-irradiation and w-IRA – hyperthermia for superficial widespread breast cancer recurrences: an update. In proceedings of the 31st annual meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology, Athens, Greece, 21-23 June 2017. Abstract OP-04
82. Notter M, Vaupel P. Water-filtered infrared-A hyperthermia and re-irradiation in the treatment of recurrent breast cancer. *Strahlenther Onkol.* 2018;194, S60

83. Pol van der CC, Geel van AN, Menke-Pluymers MB, Schmitz PI, Lans TE. Prognostic factors in 77 curative chest wall resections for isolated cancer recurrence. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3414-21.
84. Dobšíček Trefná H, Crezee H, Schmidt M. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: I. Clinical requirements. *Int J Hyperth.* 2017;33(4):471-482
85. Bakker A, Holman R, Rodrigues DB, Dobšíček Trefná H, Stauffer PR, van Tienhoven G, Rasch CRN, Crezee H. Analysis of clinical data to determine the minimum number of sensors required for adequate skin temperature monitoring of superficial hyperthermia treatments. *Int J Hyperthermia.* 2018 Nov;34(7):910-917.

